

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003年12月18日 (18.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/103654 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/167,  
31/18, 31/275, 31/381, 31/40, 31/404, 31/4164, 31/421,  
31/422, 31/426, 31/433, 31/437, 31/4402, 31/445, 31/451,  
31/455, 31/47, 31/498, 31/505, 31/5375, 31/5377, A61P  
29/00, 37/06, 43/00, A61K 31/222

京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F 株式  
会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/07119

(22) 国際出願日: 2003年6月5日 (05.06.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS &  
CO.); 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目8番7号  
京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO,  
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,  
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,  
ZA, ZM, ZW.

(30) 優先権データ:  
特願2002-168924 2002年6月10日 (10.06.2002) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社  
医薬分子設計研究所 (INSTITUTE OF MEDICINAL  
MOLECULAR DESIGN, INC.) [JP/JP]; 〒113-0033 東  
京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F  
Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 武藤 進  
(MUTO, Susumu) [JP/JP]; 〒184-0003 東京都小金井市  
緑町1-6-7 メイブルコーポB202 Tokyo (JP).  
板井 昭子 (ITAI, Akiko) [JP/JP]; 〒113-0033 東京都文

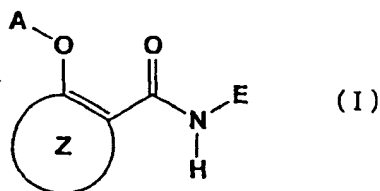
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NF- $\kappa$ B ACTIVATION INHIBITORS

(54) 発明の名称: NF- $\kappa$ B 活性化阻害剤



(57) Abstract: Drugs having an inhibitory activity against  
NF- $\kappa$ B activation, which contain as the active ingredient  
substances selected from the group consisting of compounds  
represented by the general formula (I), pharmacologically  
acceptable salts thereof, and hydrates and solvates of  
both: (1) wherein A is hydrogen or acetyl; E is 2,5-  
or 3,5-disubstituted phenyl or an optionally substituted  
monocyclic or fused-polycyclic heteroaryl group (exclusive  
of (1) fused-polycyclic heteroaryl whose benzene ring is  
bonded directly to the -CONH- group, (2) unsubstituted

thiazol-2-yl, and (3) unsubstituted benzothiazol-2-yl); and Z is arene which may have a substituent in addition to the groups  
represented by the general formulae: -O-A (wherein A is as defined above) and -CONH-E (wherein E is as defined above) or  
heteroarene which may have a substituent in addition to the groups represented by the general formulae: -O-A (wherein A is  
as defined above) and -CONH-E (wherein E is as defined above).

[続葉有]

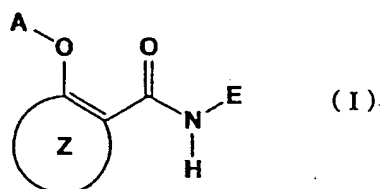
BEST AVAILABLE COPY

WO 03/103654 A1



(57) 要約:

下記一般式 (I) :



(式中、

Aは、水素原子又はアセチル基を表し、

Eは、2, 5-ジ置換若しくは3, 5-ジ置換基フェニル基、又は置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基（ただし、該ヘテロアリール基が、①式 (I) 中の $-\text{CONH}-$ 基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く）を表し、

環Zは、式 $-\text{O}-\text{A}$ （式中、Aは上記定義と同義である）及び式 $-\text{CONH}-\text{E}$ （式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン、又は式 $-\text{O}-\text{A}$ （式中、Aは上記定義と同義である）及び式 $-\text{CONH}-\text{E}$ （式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す）で表される化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬。

## 明 細 書

NF- $\kappa$ B活性化阻害剤

## 技術分野

本発明は、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬に関する。

## 背景技術

炎症はさまざまな侵襲に対する基本的な生体防御反応であり、そこでは炎症性メディエーターであるインターロイキン (IL) -1、TNF- $\alpha$  (腫瘍壊死因子) やプロスタグランジンE2 (PGE2) が重要な役割を担っていることが知られている。炎症性サイトカインや炎症性細胞接着因子の遺伝子解析が進み、これらが共通の転写因子 (転写調節因子とも呼ぶ) で制御されていることが明らかになってきた。この転写因子がNF- $\kappa$ B (NF $\kappa$ Bと記されることもある) と呼ばれているタンパク質である (「ヌクレイック・アシッド・リサーチ (Nucleic Acids Research)」, (英国), 1986年, 第14巻, 第20号, p. 7897-7914; 「コールド・スプリング・ハーバー・シンポジア・オン・クオンティタティブ・バイオロジー (Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology)」, (米国), 1986年, 第51巻, 第1部, p. 611-624)。

このNF- $\kappa$ Bはp65 (Rel Aとも称する) とp50 (NF- $\kappa$ B-1とも称する) とのヘテロ二量体 (複合体とも称する) であり、通常、外界刺激の無い状態ではI- $\kappa$ Bと結合し、不活性型として細胞質に存在する。I- $\kappa$ Bはさまざまな外界刺激 (酸化ストレス、サイトカイン、リポ多糖、ウイルス、UV、フリーラジカル、プロテインキナーゼCなど) によってリン酸化を受けユビキチン化し、その後プロテアゾームで分解される (「ジーンズ・アンド・ディベロップメント (Genes & Development)」, (米国), 1995年, 第9巻, 第22号, p. 2723-2735)。I- $\kappa$ Bから離れたNF- $\kappa$ Bは速やかに核内に移行し、

NF- $\kappa$ Bの認識配列を持つプロモーター領域に結合することにより、転写因子としての役割を果たしている。

1997年になって、I- $\kappa$ Bのリン酸化に関与するリン酸化酵素 (I- $\kappa$ Bキナーゼと称してIKKと略される) が同定された (「ネイチャー (Nature)」, (英国), 1997年, 第388巻, p. 548-554; 「セル (Cell)」, (米国), 1997年, 第90巻, 第2号, p. 373-383)。IKKには互いによく似ているIKK- $\alpha$  (IKK1とも称する) とIKK- $\beta$  (IKK2とも称する) が存在しており、この二つは複合体を形成してI- $\kappa$ Bと直接結合してI- $\kappa$ Bをリン酸化することが知られている (「サイエンス (Science)」, (米国), 1997年, 第278巻, p. 866-869; 「セル (Cell)」, (米国), 1997年, 第91巻, 第2号, p. 243-252)。

最近、抗炎症剤として汎用されているアスピリンにシクロオキシゲナーゼ阻害作用以外の作用機序が想定されており、これらNF- $\kappa$ B活性化抑制によるものであることが知られている (「サイエンス (Science)」, (米国), 1994年, 第265巻, p. 956-959)。さらに、アスピリンはI- $\kappa$ BキナーゼであるIKK- $\beta$ にATPと競合して可逆的に結合し、I- $\kappa$ Bのリン酸化を阻害することで、NF- $\kappa$ Bの遊離、活性化を抑制していることが明らかになった (「ネイチャー (Nature)」, (英国), 1998年, 第396巻, p. 77-80)。しかし、十分にNF- $\kappa$ B活性化を抑制するためには大用量のアスピリンを投与する必要があり、プロスタグランジン合成阻害による胃腸障害や抗血液凝固作用による出血傾向の増大等の副作用発生が高い確率で起こりえる可能性があることから、長期使用には適さない。

アスピリン以外にもNF- $\kappa$ B活性化抑制作用を有していることが明らかになった薬剤が知られている。デキサメタゾンなどのグルココルチコイド (ステロイドホルモン) はその受容体 (グルココルチコイド受容体と呼ばれている) と結合することによってNF- $\kappa$ B活性化を抑制しているが (「サイエンス (Science)」, (米国), 1995年, 第270巻, p. 283-286)、感染症の増悪、消化



性潰瘍の発生、骨密度の低下、中枢作用などの重篤な副作用があることより長期使用に適さない。免疫抑制剤であるイソキサゾール系薬剤レフルノミドもNF- $\kappa$ B抑制作用を有しているが（「ジャーナル・オブ・イムノロジー (Journal of Immunology)」, (米国), 1999年, 第162巻, 第4号, p. 2095-2102）、重篤な副作用があることからこれも長期使用には適さない。その他、NF- $\kappa$ B活性化阻害剤としては、置換ピリミジン誘導体（特表平11-512399号公報、及び「ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)」, (米国), 1998年, 第41巻, 第4号, p. 413-419）、キサンチン誘導体（特開平9-227561号公報）、イソキノリン誘導体（特開平10-87491号公報）、インダン誘導体（国際公開第00/05234号パンフレット）、N-フェニルサリチルアミド誘導体（国際公開第99/65499号パンフレット、及び国際公開第02/076918号パンフレット）、エポキシキノマイシンC、D及びその誘導体（特開平10-45738号公報、及び「バイオオーガニック・アンド・メディシナルケミストリー・レターズ (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)」, (英国), 2000年, 第10巻, 第9号, p. 865-869）が知られている。また、国際公開第02/051397号パンフレットには、N-フェニルサリチルアミド誘導体がサイトカイン産生抑制剤として開示されている。

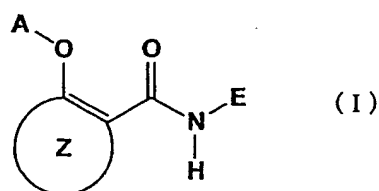
#### 発明の開示

本発明の課題は、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬を提供することにある。本発明者らは、上記の課題を解決すべく、コンピューター利用の分子設計技術によりリガンドのタンパク質立体構造に基づく化合物3次元データベース自動検索プログラムを用い、Sigma-Aldrich、Aldrich、Maybridge、Specs、Bionet、Labotest、Lancaster、Tocris、東京化成、和光純薬等で市販されている化合物データベースに登録されている化合物の中からヴァーチャルスクリーニングによりNF- $\kappa$ B活性化阻害化合物の探索を実施した。また、スクリーニングにより選抜された候

補化合物についてTNF $\alpha$ 刺激によるNF- $\kappa$ B活性化抑制作用をレポーターアッセイ法にて確認し、活性が確認された化合物については、その周辺化合物の合成を行い、さらにTNF $\alpha$ 刺激下での炎症性メディエーター遊離抑制作用について検討し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

(1) 下記一般式 (I) :



(式中、

Aは、水素原子又はアセチル基を表し、

Eは、2, 5-ジ置換若しくは3, 5-ジ置換基フェニル基、又は置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基（ただし、該ヘテロアリール基が、①式 (I) 中の-CONH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く）を表し、

環Zは、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン、又は式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す）で表される化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬である。

本発明の好ましい医薬としては、

(2) Aが水素原子である化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれ

らの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(3) 環Zが、 $C_6 \sim C_{10}$ のアレーン（該アレーンは、式-O-A（式中、Aは一般式(I)における定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは一般式(I)における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい）、又は5ないし10員のヘテロアレーン（該ヘテロアレーンは、式-O-A（式中、Aは一般式(I)における定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは一般式(I)における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい）である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(4) 環Zが、式-O-A（式中、Aは一般式(I)における定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは一般式(I)における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環、又は式-O-A（式中、Aは一般式(I)における定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは一般式(I)における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいナフタレン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(5) 環Zが、式-O-A（式中、Aは一般式(I)における定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは一般式(I)における定義と同義である）で表される基の他にハロゲン原子をさらに有するベンゼン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(6) 環Zが、式-O-A（式中、Aは一般式(I)における定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは一般式(I)における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいナフタレン環である化合物及

び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(7) Eが、2, 5-ジ置換又は3, 5-ジ置換基フェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(8) Eが、2, 5-ジ置換フェニル基（該置換基のうち少なくとも1個はトリフルオロメチル基である）、又は3, 5-ジ置換フェニル基（該置換基のうち少なくとも1個はトリフルオロメチル基である）である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(9) Eが、3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(10) Eが、置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基（ただし、該ヘテロアリール基が、①式(I)中の-C(=O)NH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く）である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(11) Eが、置換基を有していてもよい5員の単環式ヘテロアリール基（ただし、該ヘテロアリール基が、無置換のチアゾール-2-イル基である場合を除く）である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬を挙げることができる。

別の観点からは、本発明により、上記の(1)～(11)の医薬の製造のための上記の各物質の使用、及び上記の各物質を含むNF- $\kappa$ B活性化阻害剤が提供される。

また、本発明により、ヒトを含む哺乳類動物においてNF- $\kappa$ B活性化を阻害する方法であって、上記の各物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

#### 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の医薬のマウスのコラーゲン性関節炎に対する抑制作用を示した図である。

第2図は、本発明の医薬の即時型アレルギー反応抑制作用を示した図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明の理解のために「国際公開第02/49632号パンフレット」の開示を参照することは有用である。上記「国際公開第02/49632号パンフレット」の開示の全てを参照として本明細書の開示に含める。

本明細書において用いられる用語の意味は以下の通りである。

「ハロゲン原子」としては、特に言及する場合を除き、弗素原子、塩素原子、臭素原子、又は沃素原子のいずれを用いてもよい。

「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族炭化水素基、アリール基、アリーレン基、アラルキル基、架橋環式炭化水素基、スピロ環式炭化水素基、及びテルペン系炭化水素等が挙げられる。

「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキリデン基等の直鎖状又は分枝鎖状の1価若しくは2価の非環式炭化水素基；シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基、シクロアルキル-アルキル基、シクロアルキレン基、シクロアルケニレン基等の飽和又は不飽和の1価若しくは2価の脂環式炭化水素基等が挙げられる。

「アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチ

ル、イソペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、ネオペンチル、1, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、n-ウンデシル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、n-ペンタデシル等の $C_1 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基が挙げられる。

「アルケニル基」としては、例えば、ビニル、プロパー-1-エン-1-イル、アリル、イソプロペニル、ブター-1-エン-1-イル、ブター-2-エン-1-イル、ブター-3-エン-1-イル、2-メチルプロパー-2-エン-1-イル、1-メチルプロパー-2-エン-1-イル、ペンター-1-エン-1-イル、ペンター-2-エン-1-イル、ペンター-3-エン-1-イル、ペンター-4-エン-1-イル、3-メチルブター-2-エン-1-イル、3-メチルブター-3-エン-1-イル、ヘキサー-1-エン-1-イル、ヘキサー-2-エン-1-イル、ヘキサー-3-エン-1-イル、ヘキサー-4-エン-1-イル、ヘキサー-5-エン-1-イル、4-メチルペンター-3-エン-1-イル、4-メチルペンター-3-エン-1-イル、ヘプター-1-エン-1-イル、ヘプター-6-エン-1-イル、オクター-1-エン-1-イル、オクター-7-エン-1-イル、ノナー-1-エン-1-イル、ノナー-8-エン-1-イル、デカー-1-エン-1-イル、デカー-9-エン-1-イル、ウンデカー-1-エン-1-イル、ウンデカー-10-エン-1-イル、ドデカー-1-エン-1-イル、ドデカー-11-エン-1-イル、トリデカー-1-エン-1-イル、トリデカー-12-エン-1-イル、テトラデカー-1-エン-1-イル、テトラデカー-13-エン-1-イル、ペンタデカー-1-エン-1-イル、ペンタデカー-14-エン-1-イル等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル基が挙げられる。

「アルキニル基」としては、例えば、エチニル、プロパー１－イン－１－イル、プロパー２－イン－１－イル、ブター１－イン－１－イル、ブター３－イン－１－イル、１－メチルプロパー２－イン－１－イル、ペンター１－イン－１－イル、ペンター４－イン－１－イル、ヘキサ１－イン－１－イル、ヘキサ５－イン－１－イル、ヘプター１－イン－１－イル、ヘプター６－イン－１－イル、オクター１－イン－１－イル、オクター７－イン－１－イル、ノナ１－イン－１－イル、ノナ８－イン－１－イル、デカー１－イン－１－イル、デカー９－イン－１－イル、ウンデカー１－イン－１－イル、ウンデカー１０－イン－１－イル、ドデカー１－イン－１－イル、ドデカー１１－イン－１－イル、トリデカー１－イン－１－イル、トリデカー１２－イン－１－イル、テトラデカー１－イン－１－イル、テトラデカー１３－イン－１－イル、ペンタデカー１－イン－１－イル、ペンタデカー１４－イン－１－イル等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル基が挙げられる。

「アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、エタン－１，１－ジイル、プロパン－１，３－ジイル、プロパン－１，２－ジイル、プロパン－２，２－ジイル、ブタン－１，４－ジイル、ペンタン－１，５－ジイル、ヘキサン－１，６－ジイル、１，１，４，４－テトラメチルブタン－１，４－ジイル等の $C_1 \sim C_8$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキレン基が挙げられる。

「アルケニレン基」としては、例えば、エテン－１，２－ジイル、プロペン－１，３－ジイル、ブター１－エン－１，４－ジイル、ブター２－エン－１，４－ジイル、２－メチルプロペン－１，３－ジイル、ペンター２－エン－１，５－ジイル、ヘキサ３－エン－１，６－ジイル等の $C_1 \sim C_6$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニレン基が挙げられる。

「アルキリデン基」としては、例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、イソプロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン等の $C_1 \sim C_6$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキリデン基が挙げられる。

「シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シク

ロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等の $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基が挙げられる。

なお、上記「シクロアルキル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環していてもよく、例えば、1-インダニル、2-インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル等の基が挙げられる。

「シクロアルケニル基」としては、例えば、2-シクロプロペン-1-イル、2-シクロブテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等の $C_3 \sim C_6$ のシクロアルケニル基が挙げられる。

なお、上記「シクロアルケニル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環していてもよく、例えば、1-インダニル、2-インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル、1-インデニル、2-インデニル等の基が挙げられる。

「シクロアルカンジエニル基」としては、例えば、2, 4-シクロペンタンジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサンジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサンジエン-1-イル等の $C_5 \sim C_6$ のシクロアルカンジエニル基が挙げられる。

なお、上記「シクロアルカンジエニル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環していてもよく、例えば、1-インデニル、2-インデニル等の基が挙げられる。

「シクロアルキル-アルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が、「シクロアルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、シクロプロピルメチル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、3-シクロプロピルプロピル、4-シクロプロピルブチル、5-シクロプロピルペンチル、6-シクロプロピルヘキシル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルブ



ロピル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、6-シクロオクチルヘキシル等の $C_4 \sim C_{14}$ のシクロアルキル-アルキル基が挙げられる。

「シクロアルキレン基」としては、例えば、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロブタン-1, 1-ジイル、シクロブタン-1, 2-ジイル、シクロブタン-1, 3-ジイル、シクロペンタン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 2-ジイル、シクロペンタン-1, 3-ジイル、シクロヘキサン-1, 1-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 3-ジイル、シクロヘキサン-1, 4-ジイル、シクロヘプタン-1, 1-ジイル、シクロヘプタン-1, 2-ジイル、シクロオクタン-1, 1-ジイル、シクロオクタン-1, 2-ジイル等の $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキレン基が挙げられる。

「シクロアルケニレン基」としては、例えば、2-シクロプロペン-1, 1-ジイル、2-シクロブテン-1, 1-ジイル、2-シクロペンテン-1, 1-ジイル、3-シクロペンテン-1, 1-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 1-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 2-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 4-ジイル、3-シクロヘキセン-1, 1-ジイル、1-シクロブテン-1, 2-ジイル、1-シクロペンテン-1, 2-ジイル、1-シクロヘキセン-1, 2-ジイル等の $C_3 \sim C_6$ のシクロアルケニレン基が挙げられる。

「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基が挙げられる。

なお、上記「アリール基」は、上記「 $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基」、「 $C_3 \sim C_6$ のシクロアルケニル基」、又は「 $C_5 \sim C_6$ のシクロアルカンジエニル基」等と縮環していてもよく、例えば、4-インダニル、5-インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-5-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-6-イル、3-アセナフテニル、4-アセナフテニル、インデン-4-イル、

インデン-5-イル、インデン-6-イル、インデン-7-イル、4-フェナレニル、5-フェナレニル、6-フェナレニル、7-フェナレニル、8-フェナレニル、9-フェナレニル等の基が挙げられる。

「アリーレン基」としては、例えば、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン、ナフタレン-1, 2-ジイル、ナフタレン-1, 3-ジイル、ナフタレン-1, 4-ジイル、ナフタレン-1, 5-ジイル、ナフタレン-1, 6-ジイル、ナフタレン-1, 7-ジイル、ナフタレン-1, 8-ジイル、ナフタレン-2, 3-ジイル、ナフタレン-2, 4-ジイル、ナフタレン-2, 5-ジイル、ナフタレン-2, 6-ジイル、ナフタレン-2, 7-ジイル、ナフタレン-2, 8-ジイル、アントラセン-1, 4-ジイル等の $C_6 \sim C_{14}$ のアリーレン基が挙げられる。

「アラルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が、「アリアル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ベンジル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、アントラセニルメチル、フェナントレニルメチル、アセナフチレニルメチル、ジフェニルメチル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-(1-ナフチル)エチル、1-(2-ナフチル)エチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、3-フェニルプロピル、3-(1-ナフチル)プロピル、3-(2-ナフチル)プロピル、4-フェニルブチル、4-(1-ナフチル)ブチル、4-(2-ナフチル)ブチル、5-フェニルペンチル、5-(1-ナフチル)ペンチル、5-(2-ナフチル)ペンチル、6-フェニルヘキシル、6-(1-ナフチル)ヘキシル、6-(2-ナフチル)ヘキシル等の $C_7 \sim C_{16}$ のアラルキル基が挙げられる。

「架橋環式炭化水素基」としては、例えば、ビシクロ[2. 1. 0]ペンチル、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビシクロ[2. 2. 1]オクチル、アダマンチル等の基が挙げられる。

「スピロ環式炭化水素基」としては、例えば、スピロ[3. 4]オクチル、スピロ[4. 5]デカ-1, 6-ジエニル等の基が挙げられる。

「テルペン系炭化水素」としては、例えば、ゲラニル、ネリル、リナリル、フィチル、メンチル、ボルニル等の基が挙げられる。

「ハロゲン化アルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が「ハロゲン原子」で置換された基が挙げられ、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ブロモメチル、ジブロモメチル、トリブロモメチル、ヨードメチル、ジヨードメチル、トリヨードメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、ヘプタフルオロプロピル、ヘプタフルオロイソプロピル、ノナフルオロブチル、パーフルオロヘキシル等の1乃至13個のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルキル基が挙げられる。

「ヘテロ環基」としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を少なくとも1個含む単環式又は縮合多環式ヘテロアリール基、並びに、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を少なくとも1個含む単環式又は縮合多環式非芳香族ヘテロ環基が挙げられる。

「単環式ヘテロアリール基」としては、例えば、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル、(1, 2, 3-オキサジアゾール)-4-イル、(1, 2, 3-オキサジアゾール)-5-イル、(1, 2, 4-オキサジアゾール)-3-イル、(1, 2, 4-オキサジアゾール)-5-イル、(1, 2, 5-オキサジアゾール)-3-イル、(1, 2,

5-オキサジアゾール)-4-イル、(1, 3, 4-オキサジアゾール)-2-イル、(1, 3, 4-オキサジアゾール)-5-イル、フラザニル、(1, 2, 3-チアジアゾール)-4-イル、(1, 2, 3-チアジアゾール)-5-イル、(1, 2, 4-チアジアゾール)-3-イル、(1, 2, 4-チアジアゾール)-5-イル、(1, 2, 5-チアジアゾール)-3-イル、(1, 2, 5-チアジアゾール)-4-イル、(1, 3, 4-チアジアゾリル)-2-イル、(1, 3, 4-チアジアゾリル)-5-イル、(1H-1, 2, 3-トリアゾール)-1-イル、(1H-1, 2, 3-トリアゾール)-4-イル、(1H-1, 2, 3-トリアゾール)-5-イル、(2H-1, 2, 3-トリアゾール)-2-イル、(2H-1, 2, 3-トリアゾール)-4-イル、(1H-1, 2, 4-トリアゾール)-1-イル、(1H-1, 2, 4-トリアゾール)-3-イル、(1H-1, 2, 4-トリアゾール)-5-イル、(4H-1, 2, 4-トリアゾール)-3-イル、(4H-1, 2, 4-トリアゾール)-4-イル、(1H-テトラゾール)-1-イル、(1H-テトラゾール)-5-イル、(2H-テトラゾール)-2-イル、(2H-テトラゾール)-5-イル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、2-ピラジニル、(1, 2, 3-トリアジン)-4-イル、(1, 2, 3-トリアジン)-5-イル、(1, 2, 4-トリアジン)-3-イル、(1, 2, 4-トリアジン)-5-イル、(1, 2, 4-トリアジン)-6-イル、(1, 3, 5-トリアジン)-2-イル、1-アゼピニル、1-アゼピニル、2-アゼピニル、3-アゼピニル、4-アゼピニル、(1, 4-オキサゼピン)-2-イル、(1, 4-オキサゼピン)-3-イル、(1, 4-オキサゼピン)-5-イル、(1, 4-オキサゼピン)-6-イル、(1, 4-オキサゼピン)-7-イル、(1, 4-チアゼピン)-2-イル、(1, 4-チアゼピン)-3-イル、(1, 4-チアゼピン)-5-イル、(1, 4-チアゼピン)-6-イル、(1, 4-チアゼピン)-7-イル等の5乃至7員の単環式ヘテロアリアル基が挙げられる。

「縮合多環式ヘテロアリアル基」としては、例えば、2-ベンゾフラニル、3-

ベンゾフラニル、4-ベンゾフラニル、5-ベンゾフラニル、6-ベンゾフラニル、7-ベンゾフラニル、1-イソベンゾフラニル、4-イソベンゾフラニル、5-イソベンゾフラニル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル、4-ベンゾ [b] チエニル、5-ベンゾ [b] チエニル、6-ベンゾ [b] チエニル、7-ベンゾ [b] チエニル、1-ベンゾ [c] チエニル、4-ベンゾ [c] チエニル、5-ベンゾ [c] チエニル、1-インドリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル、(2H-イソインドール) -1-イル、(2H-イソインドール) -2-イル、(2H-イソインドール) -4-イル、(2H-イソインドール) -5-イル、(1H-インダゾール) -1-イル、(1H-インダゾール) -3-イル、(1H-インダゾール) -4-イル、(1H-インダゾール) -5-イル、(1H-インダゾール) -6-イル、(1H-インダゾール) -7-イル、(2H-インダゾール) -1-イル、(2H-インダゾール) -2-イル、(2H-インダゾール) -4-イル、(2H-インダゾール) -5-イル、2-ベンゾオキサゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、4-ベンゾオキサゾリル、5-ベンゾオキサゾリル、6-ベンゾオキサゾリル、7-ベンゾオキサゾリル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) -3-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) -4-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) -5-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) -6-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) -7-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) -3-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) -4-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) -5-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) -6-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) -7-イル、2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) -3-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) -4-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) -5-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) -6-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) -7-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) -3-

イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 4-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 5-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 6-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 7-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 4-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 6-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 7-イル、(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 4-イル、(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 4-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 6-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 7-イル、(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール) - 4-イル、(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール) - 5-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 1-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 4-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 5-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 6-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 7-イル、(2H-ベンゾトリアゾール) - 2-イル、(2H-ベンゾトリアゾール) - 4-イル、(2H-ベンゾトリアゾール) - 5-イル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル、2-ナフチリジニル、3-ナフチリジニル、4-ナフチリジニル、2-プリニル、6-プリニル、7-プリニル、8-プリニル、2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル、1-カルバゾリル、2-カルバゾリル、3-カルバゾリル、4-カルバゾリル、9-カルバゾリル、2-( $\alpha$ -カルボリニル)、3-( $\alpha$ -カルボリニル)、4-

( $\alpha$ -カルボリニル)、5-( $\alpha$ -カルボリニル)、6-( $\alpha$ -カルボリニル)、7-( $\alpha$ -カルボリニル)、8-( $\alpha$ -カルボリニル)、9-( $\alpha$ -カルボリニル)、1-( $\beta$ -カルボニリル)、3-( $\beta$ -カルボニリル)、4-( $\beta$ -カルボニリル)、5-( $\beta$ -カルボニリル)、6-( $\beta$ -カルボニリル)、7-( $\beta$ -カルボニリル)、8-( $\beta$ -カルボニリル)、9-( $\beta$ -カルボニリル)、1-( $\gamma$ -カルボリニル)、2-( $\gamma$ -カルボリニル)、4-( $\gamma$ -カルボリニル)、5-( $\gamma$ -カルボリニル)、6-( $\gamma$ -カルボリニル)、7-( $\gamma$ -カルボリニル)、8-( $\gamma$ -カルボリニル)、9-( $\gamma$ -カルボリニル)、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル、1-フェノキサジニル、2-フェノキサジニル、3-フェノキサジニル、4-フェノキサジニル、10-フェノキサジニル、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル、10-フェノチアジニル、1-フェナジニル、2-フェナジニル、1-フェナントリジニル、2-フェナントリジニル、3-フェナントリジニル、4-フェナントリジニル、6-フェナントリジニル、7-フェナントリジニル、8-フェナントリジニル、9-フェナントリジニル、10-フェナントリジニル、2-フェナントロリニル、3-フェナントロリニル、4-フェナントロリニル、5-フェナントロリニル、6-フェナントロリニル、7-フェナントロリニル、8-フェナントロリニル、9-フェナントロリニル、10-フェナントロリニル、1-チアントレニル、2-チアントレニル、1-インドリジニル、2-インドリジニル、3-インドリジニル、5-インドリジニル、6-インドリジニル、7-インドリジニル、8-インドリジニル、1-フェノキサチイニル、2-フェノキサチイニル、3-フェノキサチイニル、4-フェノキサチイニル、チエノ〔2, 3-b〕フリル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔11, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリダジニル等の8乃至14員の縮合多環式ヘテ

ロアリアル基が挙げられる。

「単環式非芳香族ヘテロ環基」としては、例えば、1-アジリジニル、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-テトラヒドロフリル、3-テトラヒドロフリル、チオラニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、1-(2-ピロリニル)、1-(2-イミダゾリニル)、2-(2-イミダゾリニル)、1-(2-ピラゾリニル)、3-(2-ピラゾリニル)、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-ホモピペリジニル、2-テトラヒドロピラニル、モルホリノ、(チオモルホリン)-4-イル、1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル等の3乃至7員の飽和若しくは不飽和の単環式非芳香族ヘテロ環基が挙げられる。

「縮合多環式非芳香族ヘテロ環基」としては、例えば、2-キヌクリジニル、2-クロマニル、3-クロマニル、4-クロマニル、5-クロマニル、6-クロマニル、7-クロマニル、8-クロマニル、1-イソクロマニル、3-イソクロマニル、4-イソクロマニル、5-イソクロマニル、6-イソクロマニル、7-イソクロマニル、8-イソクロマニル、2-チオクロマニル、3-チオクロマニル、4-チオクロマニル、5-チオクロマニル、6-チオクロマニル、7-チオクロマニル、8-チオクロマニル、1-イソチオクロマニル、3-イソチオクロマニル、4-イソチオクロマニル、5-イソチオクロマニル、6-イソチオクロマニル、7-イソチオクロマニル、8-イソチオクロマニル、1-インドリニル、2-インドリニル、3-インドリニル、4-インドリニル、5-インドリニル、6-インドリニル、7-インドリニル、1-イソインドリニル、2-イソインドリニル、4-イソインドリニル、5-イソインドリニル、2-(4H-クロメニル)、3-(4H-クロメニル)、4-(4H-クロメニル)、5-(4H-クロメニル)、6-(4H-クロメニル)、7-(4H-クロメニル)、8-(4H-クロメニル)、1-イソクロメニル、3-イソクロメニル、4-イソクロメニル、5-イソクロメニル、6-イソクロメニル、7-イソクロメニル、8-イソクロメニル、1-



(1H-ピロリジニル)、2-(1H-ピロリジニル)、3-(1H-ピロリジニル)、5-(1H-ピロリジニル)、6-(1H-ピロリジニル)、7-(1H-ピロリジニル)等の8乃至10員の飽和若しくは不飽和の縮合多環式非芳香族ヘテロ環基が挙げられる。

上記「ヘテロ環基」の中で、環系を構成する原子(環原子)として、結合手を有する窒素原子の他に、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を有していてもよい単環式又は縮合多環式ヘテロアリール基、並びに、環系を構成する原子(環原子)として、結合手を有する窒素原子の他に、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を有していてもよい単環式又は縮合多環式非芳香族ヘテロ環基を「環状アミノ基」と称し、例えば、1-ピロリジニル、1-イミダゾリジニル、1-ピラゾリジニル、1-オキサゾリジニル、1-チアゾリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニル、チオモルホリン-4-イル、1-ホモピペリジニル、1-ホモピペラジニル、2-ピロリン-1-イル、2-イミダゾリン-1-イル、2-ピラゾリン-1-イル、1-インドリニル、2-イソインドリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、1-インドリル、1-インダゾリル、2-イソインドリル等の基が挙げられる。

上記「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」、「シクロアルカンジエニル基」、「アリール基」、「シクロアルキレン基」、「シクロアルケニレン基」、「アリーレン基」、「架橋環式炭化水素基」、「スピロ環式炭化水素基」、及び「ヘテロ環基」を総称して「環式基」と称する。また、該「環式基」の中で、特に「アリール基」、「アリーレン基」、「単環式ヘテロアリール基」、及び「縮合多環式ヘテロアリール基」を総称して「芳香環式基」と称する。

「炭化水素-オキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。「炭化水素-オキシ基」としては、例えば、アルコキシ基(アル

キルーオキシ基)、アルケニルーオキシ基、アルキニルーオキシ基、シクロアルキルーオキシ基、シクロアルキルーアルキルーオキシ基等の脂肪族炭化水素ーオキシ基；アリールーオキシ基；アラルキルーオキシ基；アルキレンージオキシ基等が挙げられる。

「アルコキシ基 (アルキルーオキシ基)」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、2-メチルブトキシ、1-メチルブトキシ、ネオペンチルオキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、*n*-ヘキシルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、3-メチルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、1-メチルペンチルオキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2, 3-ジメチルブトキシ、2-エチルブトキシ、1-エチルブトキシ、1-エチル-1-メチルプロポキシ、*n*-ヘプチルオキシ、*n*-オクチルオキシ、*n*-ノニルオキシ、*n*-デシルオキシ、*n*-ウンデシルオキシ、*n*-ドデシルオキシ、*n*-トリデシルオキシ、*n*-テトラデシルオキシ、*n*-ペンタデシルオキシ等のC<sub>1</sub>~C<sub>15</sub>の直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基が挙げられる。

「アルケニルーオキシ基」としては、例えば、ビニルオキシ、(プロパー-1-エン-1-イル) オキシ、アリルオキシ、イソプロペニルオキシ、(ブター-1-エン-1-イル) オキシ、(ブター-2-エン-1-イル) オキシ、(ブター-3-エン-1-イル) オキシ、(2-メチルプロパー-2-エン-1-イル) オキシ、(1-メチルプロパー-2-エン-1-イル) オキシ、(ペンター-1-エン-1-イル) オキシ、(ペンター-2-エン-1-イル) オキシ、(ペンター-3-エン-1-イル) オキシ、(ペンター-4-エン-1-イル) オキシ、(3-メチルブター-2-エン-1-イル) オキシ、(3-メチルブター-3-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー-1-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー-2-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー-3-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー-4-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー-5-エ

ン-1-イル) オキシ、(4-メチルペンター3-エン-1-イル) オキシ、(4-メチルペンター3-エン-1-イル) オキシ、(ヘプター1-エン-1-イル) オキシ、(ヘプター6-エン-1-イル) オキシ、(オクター1-エン-1-イル) オキシ、(オクター7-エン-1-イル) オキシ、(ノナー1-エン-1-イル) オキシ、(ノナー8-エン-1-イル) オキシ、(デカー1-エン-1-イル) オキシ、(デカー9-エン-1-イル) オキシ、(ウンデカー1-エン-1-イル) オキシ、(ウンデカー10-エン-1-イル) オキシ、(ドデカー1-エン-1-イル) オキシ、(ドデカー11-エン-1-イル) オキシ、(トリデカー1-エン-1-イル) オキシ、(トリデカー12-エン-1-イル) オキシ、(テトラデカー1-エン-1-イル) オキシ、(テトラデカー13-エン-1-イル) オキシ、(ペンタデカー1-エン-1-イル) オキシ、(ペンタデカー14-エン-1-イル) オキシ等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル-オキシ基が挙げられる。

「アルキニル-オキシ基」としては、例えば、エチニルオキシ、(プロパー1-イン-1-イル) オキシ、(プロパー2-イン-1-イル) オキシ、(ブター1-イン-1-イル) オキシ、(ブター3-イン-1-イル) オキシ、(1-メチルプロパー2-イン-1-イル) オキシ、(ペンター1-イン-1-イル) オキシ、(ペンター4-イン-1-イル) オキシ、(ヘキサ-1-イン-1-イル) オキシ、(ヘキサ-5-イン-1-イル) オキシ、(ヘプター1-イン-1-イル) オキシ、(ヘプター6-イン-1-イル) オキシ、(オクター1-イン-1-イル) オキシ、(オクター7-イン-1-イル) オキシ、(ノナー1-イン-1-イル) オキシ、(ノナー8-イン-1-イル) オキシ、(デカー1-イン-1-イル) オキシ、(デカー9-イン-1-イル) オキシ、(ウンデカー1-イン-1-イル) オキシ、(ウンデカー10-イン-1-イル) オキシ、(ドデカー1-イン-1-イル) オキシ、(ドデカー11-イン-1-イル) オキシ、(トリデカー1-イン-1-イル) オキシ、(トリデカー12-イン-1-イル) オキシ、(テトラデカー1-イン-1-イル) オキシ、(テトラデカー13-イン-1-イル) オキシ、(ペンタデカー

1-イン-1-イル) オキシ、(ペンタデカ-14-イン-1-イル) オキシ等の  $C_2 \sim C_{15}$  の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル-オキシ基が挙げられる。

「シクロアルキル-オキシ基」としては、例えば、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ等の  $C_3 \sim C_8$  のシクロアルキル-オキシ基が挙げられる。

「シクロアルキル-アルキル-オキシ基」としては、例えば、シクロプロピルメトキシ、1-シクロプロピルエトキシ、2-シクロプロピルエトキシ、3-シクロプロピルプロポキシ、4-シクロプロピルブトキシ、5-シクロプロピルペンチルオキシ、6-シクロプロピルヘキシルオキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ、2-シクロヘキシルエトキシ、3-シクロヘキシルプロポキシ、4-シクロヘキシルブトキシ、シクロヘプチルメトキシ、シクロオクチルメトキシ、6-シクロオクチルヘキシルオキシ等の  $C_4 \sim C_{14}$  のシクロアルキル-アルキル-オキシ基が挙げられる。

「アリール-オキシ基」としては、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ、アントリルオキシ、フェナントリルオキシ、アセナフチレニルオキシ等の  $C_6 \sim C_{14}$  のアリール-オキシ基が挙げられる。

「アラルキル-オキシ基」としては、例えば、ベンジルオキシ、1-ナフチルメトキシ、2-ナフチルメトキシ、アントラセニルメトキシ、フェナントレニルメトキシ、アセナフチレニルメトキシ、ジフェニルメトキシ、1-フェネチルオキシ、2-フェネチルオキシ、1-(1-ナフチル)エトキシ、1-(2-ナフチル)エトキシ、2-(1-ナフチル)エトキシ、2-(2-ナフチル)エトキシ、3-フェニルプロポキシ、3-(1-ナフチル)プロポキシ、3-(2-ナフチル)プロポキシ、4-フェニルブトキシ、4-(1-ナフチル)ブトキシ、4-(2-ナフチル)ブトキシ、5-フェニルペンチルオキシ、5-(1-ナフチル)ペンチルオキシ、5-(2-ナフチル)ペンチルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ、6-(1-ナフチル)ヘキシルオキシ、6-(2-ナフチル)ヘキシル

オキシ等の  $C_7 \sim C_{16}$  のアラルキルーオキシ基が挙げられる。

「アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、1-メチルメチレンジオキシ、1,1-ジメチルメチレンジオキシ等の基が挙げられる。

「ハロゲン化アルコキシ基 (ハロゲン化アルキルーオキシ基)」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「ハロゲン化アルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ブロモメトキシ、ヨードメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、3,3,3-トリフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロイソプロポキシ、ノナフルオロプロトキシ、パーフルオロヘキシルオキシ等の1乃至13個のハロゲン原子で置換された  $C_1 \sim C_6$  の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルコキシ基が挙げられる。

「ヘテロ環ーオキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。「ヘテロ環ーオキシ基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールーオキシ基、縮合多環式ヘテロアリールーオキシ基、単環式非芳香族ヘテロ環ーオキシ基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環ーオキシ基等が挙げられる。

「単環式ヘテロアリールーオキシ基」としては、例えば、3-チエニルオキシ、(イソキサゾール-3-イル)オキシ、(チアゾール-4-イル)オキシ、2-ピリジルオキシ、3-ピリジルオキシ、4-ピリジルオキシ、(ピリミジン-4-イル)オキシ等の基が挙げられる。

「縮合多環式ヘテロアリールーオキシ基」としては、5-インドリルオキシ、(ベンズイミダゾール-2-イル)オキシ、2-キノリルオキシ、3-キノリルオキシ、4-キノリルオキシ等の基が挙げられる。

「単環式非芳香族ヘテロ環ーオキシ基」としては、例えば、3-ピロリジニルオキシ、4-ピペリジニルオキシ等の基が挙げられる。

「縮合多環式非芳香族ヘテロ環ーオキシ基」としては、例えば、3-インドリニルオキシ、4-クロマニルオキシ等の基が挙げられる。

「炭化水素ースルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が、「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。「炭化水素ースルファニル基」としては、例えば、アルキルースルファニル基、アルケニルースルファニル基、アルキニルースルファニル基、シクロアルキルースルファニル基、シクロアルキルーアルキルースルファニル基等の脂肪族炭化水素ースルファニル基；アリールースルファニル基、アラールキルースルファニル基等が挙げられる。

「アルキルースルファニル基」としては、例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、*n*-プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、*n*-ブチルスルファニル、イソブチルスルファニル、*sec*-ブチルスルファニル、*tert*-ブチルスルファニル、*n*-ペンチルスルファニル、イソペンチルスルファニル、(2-メチルブチル)スルファニル、(1-メチルブチル)スルファニル、ネオペンチルスルファニル、(1, 2-ジメチルプロピル)スルファニル、(1-エチルプロピル)スルファニル、*n*-ヘキシルスルファニル、(4-メチルペンチル)スルファニル、(3-メチルペンチル)スルファニル、(2-メチルペンチル)スルファニル、(1-メチルペンチル)スルファニル、(3, 3-ジメチルブチル)スルファニル、(2, 2-ジメチルブチル)スルファニル、(1, 1-ジメチルブチル)スルファニル、(1, 2-ジメチルブチル)スルファニル、(1, 3-ジメチルブチル)スルファニル、(2, 3-ジメチルブチル)スルファニル、(2-エチルブチル)スルファニル、(1-エチルブチル)スルファニル、(1-エチル-1-メチルプロピル)スルファニル、*n*-ヘプチルスルファニル、*n*-オクチルスルファニル、*n*-ノニルスルファニル、*n*-デシルスルファニル、*n*-ウンデシルスルファニル、*n*-ドデシルスルファニル、*n*-トリデシルスルファニル、*n*-テトラデシルスルファニル、*n*-ペンタデシルスルファニル等のC<sub>1</sub>~C<sub>15</sub>の直鎖状又は分枝鎖状のアルキルースルファニル基が挙げられる。

「アルケニル－スルファニル基」としては、例えば、ビニルスルファニル、(プロパー１－エン－１－イル)スルファニル、アリルスルファニル、イソプロペニルスルファニル、(ブター１－エン－１－イル)スルファニル、(ブター２－エン－１－イル)スルファニル、(ブター３－エン－１－イル)スルファニル、(２－メチルプロパー２－エン－１－イル)スルファニル、(１－メチルプロパー２－エン－１－イル)スルファニル、(ペンター１－エン－１－イル)スルファニル、(ペンター２－エン－１－イル)スルファニル、(ペンター３－エン－１－イル)スルファニル、(ペンター４－エン－１－イル)スルファニル、(３－メチルブター２－エン－１－イル)スルファニル、(３－メチルブター３－エン－１－イル)スルファニル、(ヘキサー１－エン－１－イル)スルファニル、(ヘキサー２－エン－１－イル)スルファニル、(ヘキサー３－エン－１－イル)スルファニル、(ヘキサー４－エン－１－イル)スルファニル、(ヘキサー５－エン－１－イル)スルファニル、(４－メチルペンター３－エン－１－イル)スルファニル、(４－メチルペンター３－エン－１－イル)スルファニル、(ヘプター１－エン－１－イル)スルファニル、(ヘプター６－エン－１－イル)スルファニル、(オクター１－エン－１－イル)スルファニル、(オクター７－エン－１－イル)スルファニル、(ノナー１－エン－１－イル)スルファニル、(ノナー８－エン－１－イル)スルファニル、(デカー１－エン－１－イル)スルファニル、(デカー９－エン－１－イル)スルファニル、(ウンデカー１－エン－１－イル)スルファニル、(ウンデカー１０－エン－１－イル)スルファニル、(ドデカー１－エン－１－イル)スルファニル、(ドデカー１１－エン－１－イル)スルファニル、(トリデカー１－エン－１－イル)スルファニル、(トリデカー１２－エン－１－イル)スルファニル、(テトラデカー１－エン－１－イル)スルファニル、(テトラデカー１３－エン－１－イル)スルファニル、(ペンタデカー１－エン－１－イル)スルファニル、(ペンタデカー１４－エン－１－イル)スルファニル等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル－スルファニル基が挙げられる。

「アルキニル－スルファニル基」としては、例えば、エチニルスルファニル、(ブ

ロパー 1-イン-1-イル) スルファニル, (プロパー 2-イン-1-イル) スルファニル, (ブター 1-イン-1-イル) スルファニル, (ブター 3-イン-1-イル) スルファニル, (1-メチルプロパー 2-イン-1-イル) スルファニル, (ペンター 1-イン-1-イル) スルファニル, (ペンター 4-イン-1-イル) スルファニル, (ヘキサ-1-イン-1-イル) スルファニル, (ヘキサ-5-イン-1-イル) スルファニル, (ヘプター 1-イン-1-イル, (ヘプター 6-イン-1-イル) スルファニル, (オクター 1-イン-1-イル) スルファニル, (オクター 7-イン-1-イル) スルファニル, (ノナー 1-イン-1-イル) スルファニル, (ノナー 8-イン-1-イル) スルファニル, (デカー 1-イン-1-イル) スルファニル, (デカー 9-イン-1-イル) スルファニル, (ウンデカー 1-イン-1-イル) スルファニル, (ウンデカー 10-イン-1-イル) スルファニル, (ドデカー 1-イン-1-イル) スルファニル, (ドデカー 11-イン-1-イル) スルファニル, (トリデカー 1-イン-1-イル) スルファニル, (トリデカー 12-イン-1-イル) スルファニル, (テトラデカー 1-イン-1-イル) スルファニル, (テトラデカー 13-イン-1-イル) スルファニル, (ペンタデカー 1-イン-1-イル) スルファニル, (ペンタデカー 14-イン-1-イル) スルファニル等の  $C_2 \sim C_{15}$  の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル-スルファニル基が挙げられる。

「シクロアルキル-スルファニル基」としては、例えば、シクロプロピルスルファニル、シクロブチルスルファニル、シクロペンチルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル、シクロヘプチルスルファニル、シクロオクチルスルファニル等の  $C_3 \sim C_8$  のシクロアルキル-スルファニル基が挙げられる。

「シクロアルキル-アルキル-スルファニル基」としては、例えば、(シクロプロピルメチル) スルファニル、(1-シクロプロピルエチル) スルファニル、(2-シクロプロピルエチル) スルファニル、(3-シクロプロピルプロピル) スルファニル、(4-シクロプロピルブチル) スルファニル、(5-シクロプロピルペンチル) スルファニル、(6-シクロプロピルヘキシル) スルファニル、(シクロブチ



ルメチル) スルファニル、(シクロペンチルメチル) スルファニル、(シクロブチルメチル) スルファニル、(シクロペンチルメチル) スルファニル、(シクロヘキシルメチル) スルファニル、(2-シクロヘキシルエチル) スルファニル、(3-シクロヘキシルプロピル) スルファニル、(4-シクロヘキシルブチル) スルファニル、(シクロヘプチルメチル) スルファニル、(シクロオクチルメチル) スルファニル、(6-シクロオクチルヘキシル) スルファニル等の $C_4 \sim C_{14}$ のシクロアルキル-アルキル-スルファニル基が挙げられる。

「アリール-スルファニル基」としては、例えば、フェニルスルファニル、1-ナフチルスルファニル、2-ナフチルスルファニル、アントリルスルファニル、フェナントリルスルファニル、アセナフチレニルスルファニル等の $C_6 \sim C_{14}$ のアリール-スルファニル基が挙げられる。

「アラルキル-スルファニル基」としては、例えば、ベンジルスルファニル、(1-ナフチルメチル) スルファニル、(2-ナフチルメチル) スルファニル、(アントラセニルメチル) スルファニル、(フェナントレニルメチル) スルファニル、(アセナフチレニルメチル) スルファニル、(ジフェニルメチル) スルファニル、(1-フェネチル) スルファニル、(2-フェネチル) スルファニル、(1-(1-ナフチル) エチル) スルファニル、(1-(2-ナフチル) エチル) スルファニル、(2-(1-ナフチル) エチル) スルファニル、(2-(2-ナフチル) エチル) スルファニル、(3-フェニルプロピル) スルファニル、(3-(1-ナフチル) プロピル) スルファニル、(3-(2-ナフチル) プロピル) スルファニル、(4-フェニルブチル) スルファニル、(4-(1-ナフチル) ブチル) スルファニル、(4-(2-ナフチル) ブチル) スルファニル、(5-フェニルペンチル) スルファニル、(5-(1-ナフチル) ペンチル) スルファニル、(5-(2-ナフチル) ペンチル) スルファニル、(6-フェニルヘキシル) スルファニル、(6-(1-ナフチル) ヘキシル) スルファニル、(6-(2-ナフチル) ヘキシル) スルファニル等の $C_7 \sim C_{16}$ のアラルキル-スルファニル基が挙げられる。

「ハロゲン化アルキル-スルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原

子が「ハロゲン化アルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、(フルオロメチル) スルファニル、(クロロメチル) スルファニル、(ブロモメチル) スルファニル、(ヨードメチル) スルファニル、(ジフルオロメチル) スルファニル、(トリフルオロメチル) スルファニル、(トリクロロメチル) スルファニル、(2, 2, 2-トリフルオロエチル) スルファニル、(ペンタフルオロエチル) スルファニル、(3, 3, 3-トリフルオロプロピル) スルファニル、(ヘプタフルオロプロピル) スルファニル、(ヘプタフルオロイソプロピル) スルファニル、(ノナフルオロプロチル) スルファニル、(パーフルオロヘキシル) スルファニル等の1乃至13個のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルキル-スルファニル基が挙げられる。

「ヘテロ環-スルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。「ヘテロ環-スルファニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリール-スルファニル基、縮合多環式ヘテロアリール-スルファニル基、単環式非芳香族ヘテロ環-スルファニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-スルファニル基等が挙げられる。

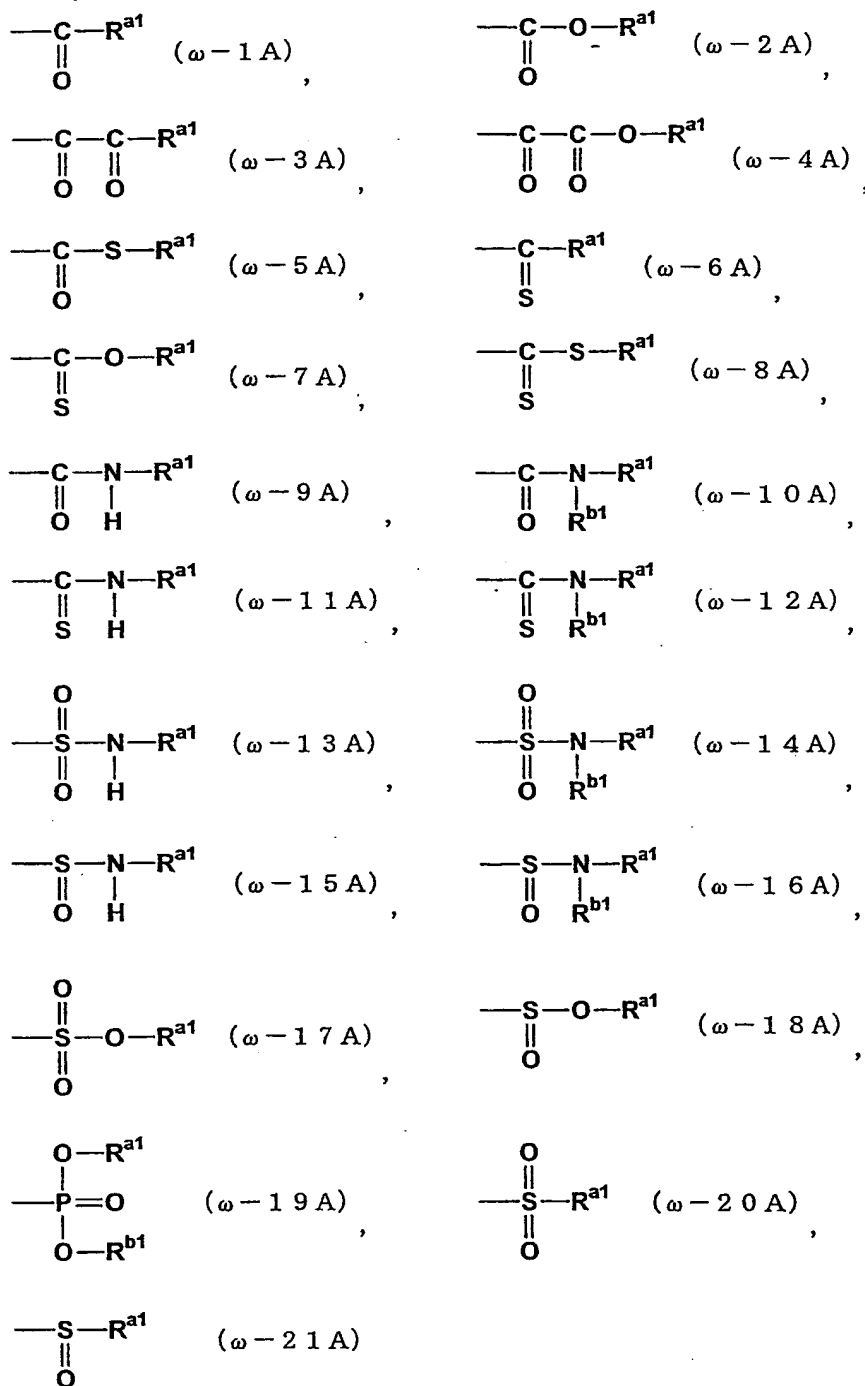
「単環式ヘテロアリール-スルファニル基」としては、例えば、(イミダゾール-2-イル) スルファニル、(1, 2, 4-トリアゾール-2-イル) スルファニル、(ピリジン-2-イル) スルファニル、(ピリジン-4-イル) スルファニル、(ピリミジン-2-イル) スルファニル等の基が挙げられる。

「縮合多環式ヘテロアリール-スルファニル基」としては、(ベンズイミダゾール-2-イル) スルファニル、(キノリン-2-イル) スルファニル、(キノリン-4-イル) スルファニル等の基が挙げられる。

「単環式非芳香族ヘテロ環-スルファニル基」としては、例えば、(3-ピロリジン) スルファニル、(4-ピペリジン) スルファニル等の基が挙げられる。

「縮合多環式非芳香族ヘテロ環-スルファニル基」としては、例えば、(3-インドリル) スルファニル、(4-クロマニル) スルファニル等の基が挙げられる。

「アシル基」としては、例えば、ホルミル基、グリオキシロイル基、チオホルミル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルファモイル基、スルフィナモイル基、カルボキシ基、スルホ基、ホスホノ基、及び下記式：



(式中、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ は、同一又は異なって、炭化水素基又はヘテロ環基を表す

か、あるいは $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基を表す)で表される基が挙げられる。

上記「アシル基」の定義において、

式( $\omega-1A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル基」(具体例:アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル、フェニルアセチル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル基」(具体例:2-テノイル、3-フロイル、ニコチノイル、イソニコチノイル等の基)と称する。

式( $\omega-2A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニル基」(具体例:メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニル基」(具体例:3-ピリジルオキシカルボニル等の基)と称する。

式( $\omega-3A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル-カルボニル基」(具体例:ピルボイル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-カルボニル基」と称する。

式( $\omega-4A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニル-カルボニル基」(具体例:メトキサリル、エトキサリル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニル-カルボニル基」と称する。

式( $\omega-5A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-カルボニル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-カルボニル基」と称する。

式( $\omega-6A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-

チオカルボニル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーチオカルボニル基」と称する。

式(ω-7A)で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシチオカルボニル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシチオカルボニル基」と称する。

式(ω-8A)で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ースルファニルチオカルボニル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルファニルチオカルボニル基」と称する。

式(ω-9A)で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「Nー炭化水素ーカルバモイル基」(具体例：Nーメチルカルバモイル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「Nーヘテロ環ーカルバモイル基」と称する。

式(ω-10A)で表される基の中で、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が炭化水素基である基を「N, Nージ(炭化水素)ーカルバモイル基」(具体例：N, Nージメチルカルバモイル等の基)、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N, Nージ(ヘテロ環)ーカルバモイル基」、 $R^{a1}$ が炭化水素基であり $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「Nー炭化水素ーNーヘテロ環ー置換カルバモイル基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノーカルボニル基」(具体例：モルホリノカルボニル等の基)と称する。

式(ω-11A)で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「Nー炭化水素ーチオカルバモイル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「Nーヘテロ環ーチオカルバモイル基」と称する。

式(ω-12A)で表される基の中で、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が炭化水素基である基を「N, Nージ(炭化水素)ーチオカルバモイル基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N, Nージ(ヘテロ環)ーチオカルバモイル基」、 $R^{a1}$ が炭化水素基であり $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「Nー炭化水素ーNーヘテロ環ーチオカルバモイル基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノーチオカルボニル基」と称する。

式 ( $\omega-13A$ ) で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイル基」と称する。

式 ( $\omega-14A$ ) で表される基の中で、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -スルファモイル基」(具体例: N, N-ジメチルスルファモイル等の基)、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) スルファモイル基」、 $R^{a1}$ が炭化水素基であり $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイル基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルホニル基」(具体例: 1-ピロリルスルホニル等の基) と称する。

式 ( $\omega-15A$ ) で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイル基」と称する。

式 ( $\omega-16A$ ) で表される基の中で、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -スルフィナモイル基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -スルフィナモイル基」、 $R^{a1}$ が炭化水素基であり $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイル基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルフィニル基」と称する。

式 ( $\omega-17A$ ) で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルホニル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルホニル基」と称する。

式 ( $\omega-18A$ ) で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルフィニル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルフィニル基」と称する。

式 ( $\omega-19A$ ) で表される基の中で、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が炭化水素基である基を「O, O'-ジ (炭化水素) -ホスホノ基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「O,

O' - ジ (ヘテロ環) - ホスホノ基」、 $R^{a1}$ が炭化水素基であり $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「O-炭化水素-O'-ヘテロ環-ホスホノ基」と称する。

式 ( $\omega-20A$ ) で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルホニル基」(具体例:メタンスルホニル、ベンゼンスルホニル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルホニル基」と称する。

式 ( $\omega-21A$ ) で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルフィニル基」(具体例:メチルスルフィニル、ベンゼンスルフィニル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルフィニル基」と称する。

上記式 ( $\omega-1A$ ) 乃至 ( $\omega-21A$ ) で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1A$ ) で表される「炭化水素-カルボニル基」としては、アルキル-カルボニル基、アルケニル-カルボニル基、アルキニル-カルボニル基、シクロアルキル-カルボニル基、シクロアルケニル-カルボニル基、シクロアルカンジエニル-カルボニル基、シクロアルキル-アルキル-カルボニル基等の脂肪族炭化水素-カルボニル基; アリール-カルボニル基; アラルキル-カルボニル基; 架橋環式炭化水素-カルボニル基; スピロ環式炭化水素-カルボニル基; テルペン系炭化水素-カルボニル基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2A$ ) 乃至 ( $\omega-21A$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-1A$ ) 乃至 ( $\omega-21A$ ) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1A$ ) で表される「ヘテロ環-カルボニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリール-カルボニル基、縮合多環式ヘテロアリール-カルボニル基、単環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2A$ ) 乃至 ( $\omega-21A$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-10A$ ) 乃至 ( $\omega-16A$ ) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

本明細書において、ある官能基について「置換基を有していてもよい」という場

合には、特に言及する場合を除き、その官能基が、化学的に可能な位置に1個又は2個以上の「置換基」を有する場合があることを意味する。官能基に存在する置換基の種類、置換基の個数、及び置換位置は特に限定されず、2個以上の置換基が存在する場合には、それらは同一であっても異なってもよい。官能基に存在する「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、オキシ基、チオキシ基、ニトロ基、ニトロソ基、シアノ基、イソシアノ基、シアナト基、チオシアナト基、イソシアナト基、イソチオシアナト基、ヒドロキシ基、スルファニル基、カルボキシ基、スルファニルカルボニル基、オキサロ基、メソオキサロ基、チオカルボキシ基、ジチオカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルホ基、スルファモイル基、スルフィノ基、スルフィナモイル基、スルフェノ基、スルフェナモイル基、ホスホノ基、ヒドロキシホスホニル基、炭化水素基、ヘテロ環基、炭化水素-オキシ基、ヘテロ環-オキシ基、炭化水素-スルファニル基、ヘテロ環-スルファニル基、アシル基、アミノ基、ヒドラジノ基、ヒドラゾノ基、ジアゼニル基、ウレイド基、チオウレイド基、グアニジノ基、カルバモイミドイル基（アミジノ基）、アジド基、イミノ基、ヒドロキシアミノ基、ヒドロキシイミノ基、アミノオキシ基、ジアゾ基、セミカルバジノ基、セミカルバゾノ基、アロファニル基、ヒダントイル基、ホスファノ基、ホスホロソ基、ホスホ基、ボリル基、シリル基、スタニル基、セラニル基、オキシド基等を挙げることができる。

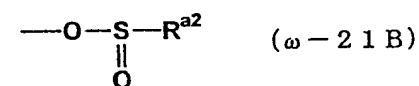
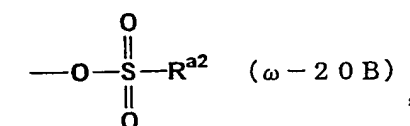
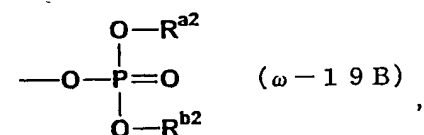
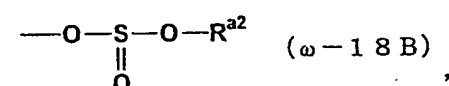
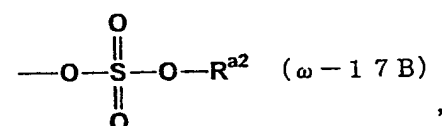
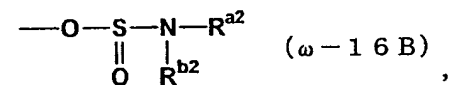
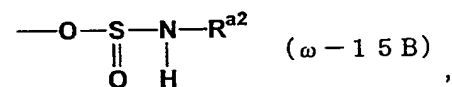
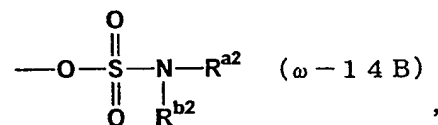
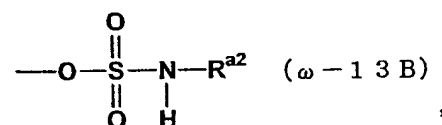
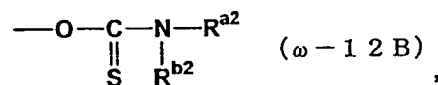
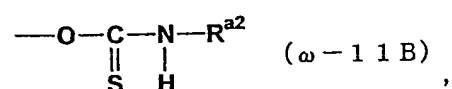
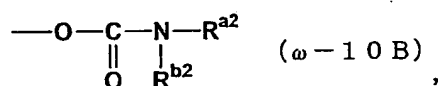
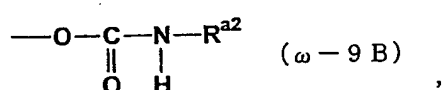
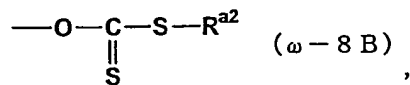
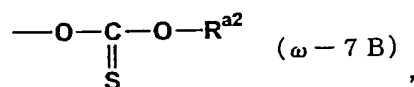
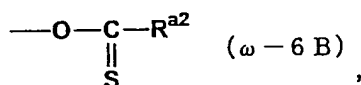
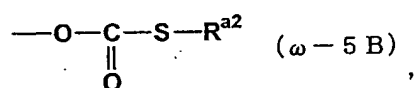
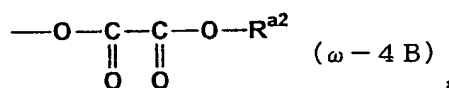
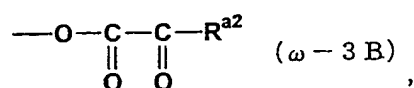
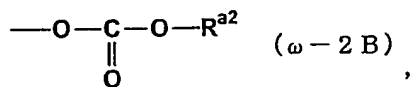
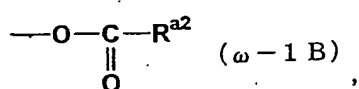
上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」が2個以上存在する場合、該2個以上の置換基は、それらが結合している原子と一緒に環式基を形成してもよい。このような環式基には、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1ないし3種が1個以上含有されていてもよく、該環上には1個以上の置換基が存在していてもよい。該環は、単環式又は縮合多環式のいずれであってもよく、芳香族又は非芳香族のいずれであってもよい。

上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」は、該置換基上の化学的に可能な位置で、上記「置換基」によって置換されていてもよい。置換基



の種類、置換基の個数、及び置換位置は特に限定されず、2個以上の置換基で置換される場合には、それらは同一であっても異なってもよい。そのような例として、例えば、ハロゲン化アルキルカルボニル基（具体例：トリフルオロアセチル等の基）、ハロゲン化アルキルスルホニル基（具体例：トリフルオロメタンスルホニル等の基）、アシルオキシ基、アシルスルファニル基、N-炭化水素基-アミノ基、N, N-ジ（炭化水素）-アミノ基、N-ヘテロ環-アミノ基、N-炭化水素-N-ヘテロ環-アミノ基、アシルアミノ基、ジ（アシル）-アミノ基等の基が挙げられる。また、上記「置換基」上での「置換」は複数次にわたって繰り返されてもよい。

「アシルオキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ホルミルオキシ基、グリオキシロイルオキシ基、チオホルミルオキシ基、カルバモイルオキシ基、チオカルバモイルオキシ基、スルファモイルオキシ基、スルフィナモイルオキシ基、カルボキシオキシ基、スルホオキシ基、ホスホノオキシ基、及び下記式：



(式中、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ は、同一又は異なって、炭化水素基、又はヘテロ環基を表すか、あるいは $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基を表す)で表される基が挙げられる。

上記「アシルーオキシ基」の定義において、

式 (ω-1 B) で表される基の中で、 $R^{a2}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル-オキシ基」(具体例: アセトキシ、ベンゾイルオキシ等の基)、 $R^{a2}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-オキシ基」と称する。

式 (ω-2 B) で表される基の中で、 $R^{a2}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-カルボニル-オキシ基」、 $R^{a2}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-カルボニル-オキシ基」と称する。

式 (ω-3 B) で表される基の中で、 $R^{a2}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル-カルボニル-オキシ基」、 $R^{a2}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-カルボニル-オキシ基」と称する。

式 (ω-4 B) で表される基の中で、 $R^{a2}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-カルボニル-カルボニル-オキシ基」、 $R^{a2}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-カルボニル-カルボニル-オキシ基」と称する。

式 (ω-5 B) で表される基の中で、 $R^{a2}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-カルボニル-オキシ基」、 $R^{a2}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-カルボニル-オキシ基」と称する。

式 (ω-6 B) で表される基の中で、 $R^{a2}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-チオカルボニル-オキシ基」、 $R^{a2}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式 (ω-7 B) で表される基の中で、 $R^{a2}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-チオカルボニル-オキシ基」、 $R^{a2}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式 (ω-8 B) で表される基の中で、 $R^{a2}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-チオカルボニル-オキシ基」、 $R^{a2}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式 (ω-9 B) で表される基の中で、 $R^{a2}$  が炭化水素基である基を「N-炭化水素-カルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$  がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-カルバモイル-オキシ基」と称する。

式( $\omega-10B$ )で表される基の中で、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-カルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-カルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ が炭化水素基であり $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-カルボニル-オキシ基」と称する。

式( $\omega-11B$ )で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイル-オキシ基」と称する。

式( $\omega-12B$ )で表される基の中で、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-チオカルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-チオカルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ が炭化水素基であり $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式( $\omega-13B$ )で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイル-オキシ基」と称する。

式( $\omega-14B$ )で表される基の中で、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-スルファモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-スルファモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ が炭化水素基であり $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルホニル-オキシ基」と称する。

式(ω-15B)で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイル-オキシ基」と称する。

式(ω-16B)で表される基の中で、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-スルフィナモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-スルフィナモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ が炭化水素基であり $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルフィニル-オキシ基」と称する。

式(ω-17B)で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルホニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルホニル-オキシ基」と称する。

式(ω-18B)で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルフィニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルフィニル-オキシ基」と称する。

式(ω-19B)で表される基の中で、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が炭化水素基である基を「O, O'-ジ(炭化水素)-ホスホノ-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「O, O'-ジ(ヘテロ環)-ホスホノ-オキシ基」、 $R^{a2}$ が炭化水素基であり $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「O-炭化水素置換-O'-ヘテロ環置換ホスホノ-オキシ基」と称する。

式(ω-20B)で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルホニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルホニル-オキシ基」と称する。

式(ω-21B)で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルフィニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルフィニル-オキシ基」と称する。

上記式 ( $\omega-1$  B) 乃至 ( $\omega-2$  1 B) で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1$  B) で表される「炭化水素-カルボニル-オキシ基」としては、アルキル-カルボニル-オキシ基、アルケニル-カルボニル-オキシ基、アルキニル-カルボニル-オキシ基、シクロアルキル-カルボニル-オキシ基、シクロアルケニル-カルボニル-オキシ基、シクロアルカンジエニル-カルボニル-オキシ基、シクロアルキル-アルキル-カルボニル-オキシ基等の脂肪族炭化水素-カルボニル-オキシ基；アリール-カルボニル-オキシ基；アラルキル-カルボニル-オキシ基；架橋環式炭化水素-カルボニル-オキシ基；スピロ環式炭化水素-カルボニル-オキシ基；テルペン系炭化水素-カルボニル-オキシ基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2$  B) 乃至 ( $\omega-2$  1 B) で表される基も同様である。

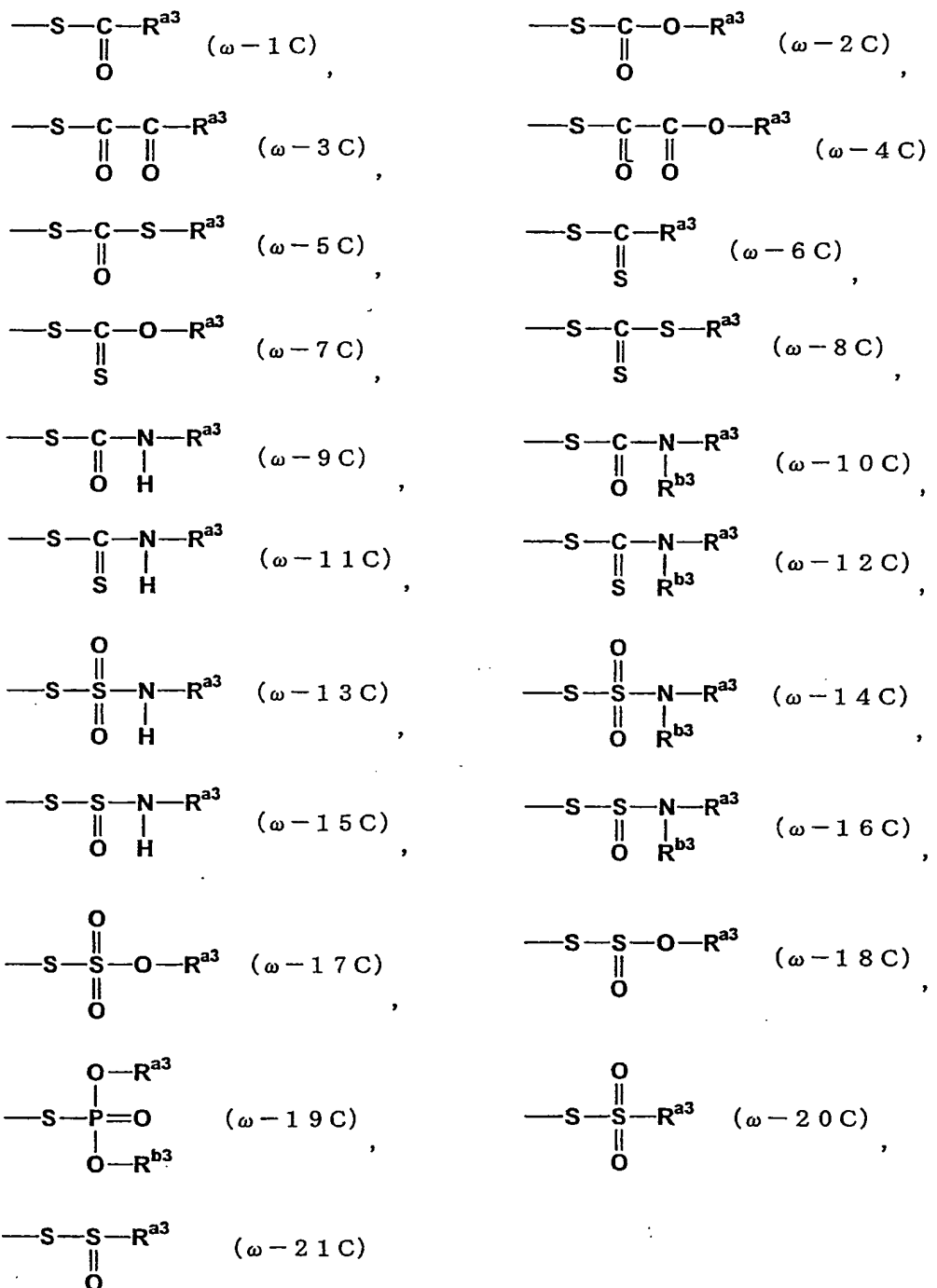
上記式 ( $\omega-1$  B) 乃至 ( $\omega-2$  1 B) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1$  B) で表される「ヘテロ環-カルボニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリール-カルボニル基、縮合多環式ヘテロアリール-カルボニル基、単環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2$  B) 乃至 ( $\omega-2$  1 B) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-1$  0 B) 乃至 ( $\omega-1$  6 B) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシル-オキシ基」、「炭化水素-オキシ基」、及び「ヘテロ環-オキシ基」を総称して、「置換オキシ基」と称する。また、これら「置換オキシ基」と「ヒドロキシ基」を総称して、「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」と称する。

「アシル-スルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ホルミルスルファニル基、グリオキシロイルスルファニル基、チオホルミルスルファニル基、カルバモイルスルファニル基、チオカルバモイルスルファニル基、スルファモイルスルファニル基、スルフィナモイルスルファニル基、カルボキシスルファニル基、スルホスルファニル

基、ホスホノスルファニル基、及び下記式：



(式中、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ は、同一又は異なって、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、あるいは $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有して

もよい環状アミノ基を表す)で表される基が挙げられる。

上記「アシルースルファニル基」の定義において、

式 ( $\omega-1C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-2C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-3C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル-カルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-カルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-4C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニル-カルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニル-カルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-5C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-カルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-カルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-6C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-チオカルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-チオカルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-7C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシチオカルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシチオカルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-8C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-チオカルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-チオカルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-9C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水



素-カルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-カルバモイル-スルファニル基」と称する。

式( $\omega-10C$ )で表される基の中で、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-カルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-カルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ が炭化水素基であり $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-カルボニル-スルファモイル基」と称する。

式( $\omega-11C$ )で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイル-スルファニル基」と称する。

式( $\omega-12C$ )で表される基の中で、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-チオカルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-チオカルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ が炭化水素基であり $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-チオカルボニル-スルファニル基」と称する。

式( $\omega-13C$ )で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイル-スルファニル基」と称する。

式( $\omega-14C$ )で表される基の中で、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-スルファモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-スルファモイル-スルフィニル基」、 $R^{a3}$ が炭化水素基であり $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が一緒になって、それら

が結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノースルホニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-15C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイルースルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-16C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -スルフィナモイルースルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -スルフィナモイルースルファニル基」、 $R^{a3}$ が炭化水素基であり $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイルースルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノースルファニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-17C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシースルホニルースルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシースルホニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-18C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシースルフィニルースルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシースルフィニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-19C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が炭化水素基である基を「O, O'-ジ (炭化水素) -ホスホノースルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「O, O'-ジ (ヘテロ環) -ホスホノースルファニル基」、 $R^{a3}$ が炭化水素基であり $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「O-炭化水素-O'-ヘテロ環-ホスホノースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-20C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルホニルースルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルホニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-21C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素

「スルフィニルースルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環－スルフィニルースルファニル基」と称する。

上記式 ( $\omega-1C$ ) 乃至 ( $\omega-21C$ ) で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1C$ ) で表される「炭化水素－カルボニルースルファニル基」としては、アルキル－カルボニルースルファニル基、アルケニル－カルボニルースルファニル基、アルキニル－カルボニルースルファニル基、シクロアルキル－カルボニルースルファニル基、シクロアルケニル－カルボニルースルファニル基、シクロアルカンジエニル－カルボニルースルファニル基、シクロアルキル－アルキル－カルボニルースルファニル基等の脂肪族炭化水素－カルボニルースルファニル基；アリール－カルボニルースルファニル基；アラルキル－カルボニルースルファニル基；架橋環式炭化水素－カルボニルースルファニル基；スピロ環式炭化水素－カルボニルースルファニル基；テルペン系炭化水素－カルボニルースルファニル基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2C$ ) 乃至 ( $\omega-21C$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-1C$ ) 乃至 ( $\omega-21C$ ) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1C$ ) で表される「ヘテロ環－カルボニルースルファニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリール－カルボニルースルファニル基、縮合多環式ヘテロアリール－カルボニルースルファニル基、単環式非芳香族ヘテロ環－カルボニルースルファニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環－カルボニルースルファニル基が挙げられる。

以下、式 ( $\omega-2C$ ) 乃至 ( $\omega-21C$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-10C$ ) 乃至 ( $\omega-16C$ ) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシルースルファニル基」、「炭化水素－スルファニル基」、及び「ヘテロ環－スルファニル基」を総称して、「置換スルファニル基」と称する。また、これら「置換スルファニル基」と「スルファニル基」を総称して、「置換基を有していてもよいスルファニル基」と称する。

「N-炭化水素-アミノ基」としては、「アミノ基」の1つの水素原子が、「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、例えば、N-アルキル-アミノ基、N-アルケニル-アミノ基、N-アルキニル-アミノ基、N-シクロアルキル-アミノ基、N-シクロアルキル-アルキル-アミノ基、N-アリール-アミノ基、N-アラルキル-アミノ基等が挙げられる。

「N-アルキル-アミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、(2-メチルブチル)アミノ、(1-メチルブチル)アミノ、ネオペンチルアミノ、(1, 2-ジメチルプロピル)アミノ、(1-エチルプロピル)アミノ、n-ヘキシルアミノ、(4-メチルペンチル)アミノ、(3-メチルペンチル)アミノ、(2-メチルペンチル)アミノ、(1-メチルペンチル)アミノ、(3, 3-ジメチルブチル)アミノ、(2, 2-ジメチルブチル)アミノ、(1, 1-ジメチルブチル)アミノ、(1, 2-ジメチルブチル)アミノ、(1, 3-ジメチルブチル)アミノ、(2, 3-ジメチルブチル)アミノ、(2-エチルブチル)アミノ、(1-エチルブチル)アミノ、(1-エチル-1-メチルプロピル)アミノ、n-ヘプチルアミノ、n-オクチルアミノ、n-ノニルアミノ、n-デシルアミノ、n-ウンデシルアミノ、n-ドデシルアミノ、n-トリデシルアミノ、n-テトラデシルアミノ、n-ペンタデシルアミノ等のC<sub>1</sub>~C<sub>15</sub>の直鎖状又は分枝鎖状のN-アルキル-アミノ基が挙げられる。

「N-アルケニル-アミノ基」としては、例えば、ビニルアミノ、(プロパー-1-エン-1-イル)アミノ、アリルアミノ、イソプロペニルアミノ、(ブター-1-エン-1-イル)アミノ、(ブター-2-エン-1-イル)アミノ、(ブター-3-エン-1-イル)アミノ、(2-メチルプロパー-2-エン-1-イル)アミノ、(1-メチルプロパー-2-エン-1-イル)アミノ、(ペンター-1-エン-1-イル)アミノ、(ペンター-2-エン-1-イル)アミノ、(ペンター-3-エン-1-イル)アミノ、(ペンター-4-エン-1-イル)アミノ、(3-メチルブター-2-エン-

1-イル) アミノ、(3-メチルブター3-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-1-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-2-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-3-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-4-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-5-エン-1-イル) アミノ、(4-メチルペンター3-エン-1-イル) アミノ、(4-メチルペンター3-エン-1-イル) アミノ、(ヘプター1-エン-1-イル) アミノ、(ヘプター6-エン-1-イル) アミノ、(オクター1-エン-1-イル) アミノ、(オクター7-エン-1-イル) アミノ、(ノナ-1-エン-1-イル) アミノ、(ノナ-8-エン-1-イル) アミノ、(デカ-1-エン-1-イル) アミノ、(デカ-9-エン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-10-エン-1-イル) アミノ、(ドデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(ドデカ-11-エン-1-イル) アミノ、(トリデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(トリデカ-12-エン-1-イル) アミノ、(テトラデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(テトラデカ-13-エン-1-イル) アミノ、(ペンタデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(ペンタデカ-14-エン-1-イル) アミノ等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のN-アルケニル-アミノ基が挙げられる。

「N-アルキニル-アミノ基」としては、例えば、エチニルアミノ、(プロパー1-イン-1-イル) アミノ、(プロパー2-イン-1-イル) アミノ、(ブター1-イン-1-イル) アミノ、(ブター3-イン-1-イル) アミノ、(1-メチルプロパー2-イン-1-イル) アミノ、(ペンター1-イン-1-イル) アミノ、(ペンター4-イン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-1-イン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-5-イン-1-イル) アミノ、(ヘプター1-イン-1-イル、(ヘプター6-イン-1-イル) アミノ、(オクター1-イン-1-イル) アミノ、(オクター7-イン-1-イル) アミノ、(ノナ-1-イン-1-イル) アミノ、(ノナ-8-イン-1-イル) アミノ、(デカ-1-イン-1-イル) アミノ、(デカ-9-イン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-10-イン-1-イル) アミノ、(ドデカ-1-イン-1-イル) アミノ、

(ドデカ-11-イン-1-イル) アミノ、(トリデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(トリデカ-12-イン-1-イル) アミノ、(テトラデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(テトラデカ-13-イン-1-イル) アミノ、(ペンタデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(ペンタデカ-14-イン-1-イル) アミノ等の  $C_2 \sim C_{15}$  の直鎖状又は分枝鎖状のN-アルキル-アミノ基が挙げられる。

「N-シクロアルキル-アミノ基」としては、例えば、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロヘプチルアミノ、シクロオクチルアミノ等の  $C_3 \sim C_8$  のN-シクロアルキル-アミノ基が挙げられる。

「N-シクロアルキル-アルキル-アミノ基」としては、例えば、(シクロプロピルメチル) アミノ、(1-シクロプロピルエチル) アミノ、(2-シクロプロピルエチル) アミノ、(3-シクロプロピルプロピル) アミノ、(4-シクロプロピルブチル) アミノ、(5-シクロプロピルペンチル) アミノ、(6-シクロプロピルヘキシル) アミノ、(シクロブチルメチル) アミノ、(シクロペンチルメチル) アミノ、(シクロブチルメチル) アミノ、(シクロペンチルメチル) アミノ、(シクロヘキシルメチル) アミノ、(2-シクロヘキシルエチル) アミノ、(3-シクロヘキシルプロピル) アミノ、(4-シクロヘキシルブチル) アミノ、(シクロヘプチルメチル) アミノ、(シクロオクチルメチル) アミノ、(6-シクロオクチルヘキシル) アミノ等の  $C_4 \sim C_{14}$  のN-シクロアルキル-アルキル-アミノ基が挙げられる。

「N-アリール-アミノ基」としては、例えば、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ、アントリルアミノ、フェナントリルアミノ、アセナフチレニルアミノ等の  $C_6 \sim C_{14}$  のN-モノ-アリールアミノ基が挙げられる。

「N-アラルキル-アミノ基」としては、例えば、ベンジルアミノ、(1-ナフチルメチル) アミノ、(2-ナフチルメチル) アミノ、(アントラセニルメチル) アミノ、(フェナントレニルメチル) アミノ、(アセナフチレニルメチル) アミノ、(ジフェニルメチル) アミノ、(1-フェネチル) アミノ、(2-フェネチル) ア

ミノ、(1-(1-ナフチル)エチル)アミノ、(1-(2-ナフチル)エチル)アミノ、(2-(1-ナフチル)エチル)アミノ、(2-(2-ナフチル)エチル)アミノ、(3-フェニルプロピル)アミノ、(3-(1-ナフチル)プロピル)アミノ、(3-(2-ナフチル)プロピル)アミノ、(4-フェニルブチル)アミノ、(4-(1-ナフチル)ブチル)アミノ、(4-(2-ナフチル)ブチル)アミノ、(5-フェニルペンチル)アミノ、(5-(1-ナフチル)ペンチル)アミノ、(5-(2-ナフチル)ペンチル)アミノ、(6-フェニルヘキシル)アミノ、(6-(1-ナフチル)ヘキシル)アミノ、(6-(2-ナフチル)ヘキシル)アミノ等のC<sub>7</sub>~C<sub>16</sub>のN-アラルキル-アミノ基が挙げられる。

「N, N-ジ(炭化水素)-アミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、例えば、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N, N-ジ-n-プロピルアミノ、N, N-ジイソプロピルアミノ、N-アリル-N-メチルアミノ、N-(プロパー-2-イン-1-イル)-N-メチルアミノ、N, N-ジシクロヘキシルアミノ、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ、N-シクロヘキシルメチルアミノ-N-メチルアミノ、N, N-ジフェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、N, N-ジベンジルアミノ、N-ベンジル-N-メチルアミノ等の基が挙げられる。

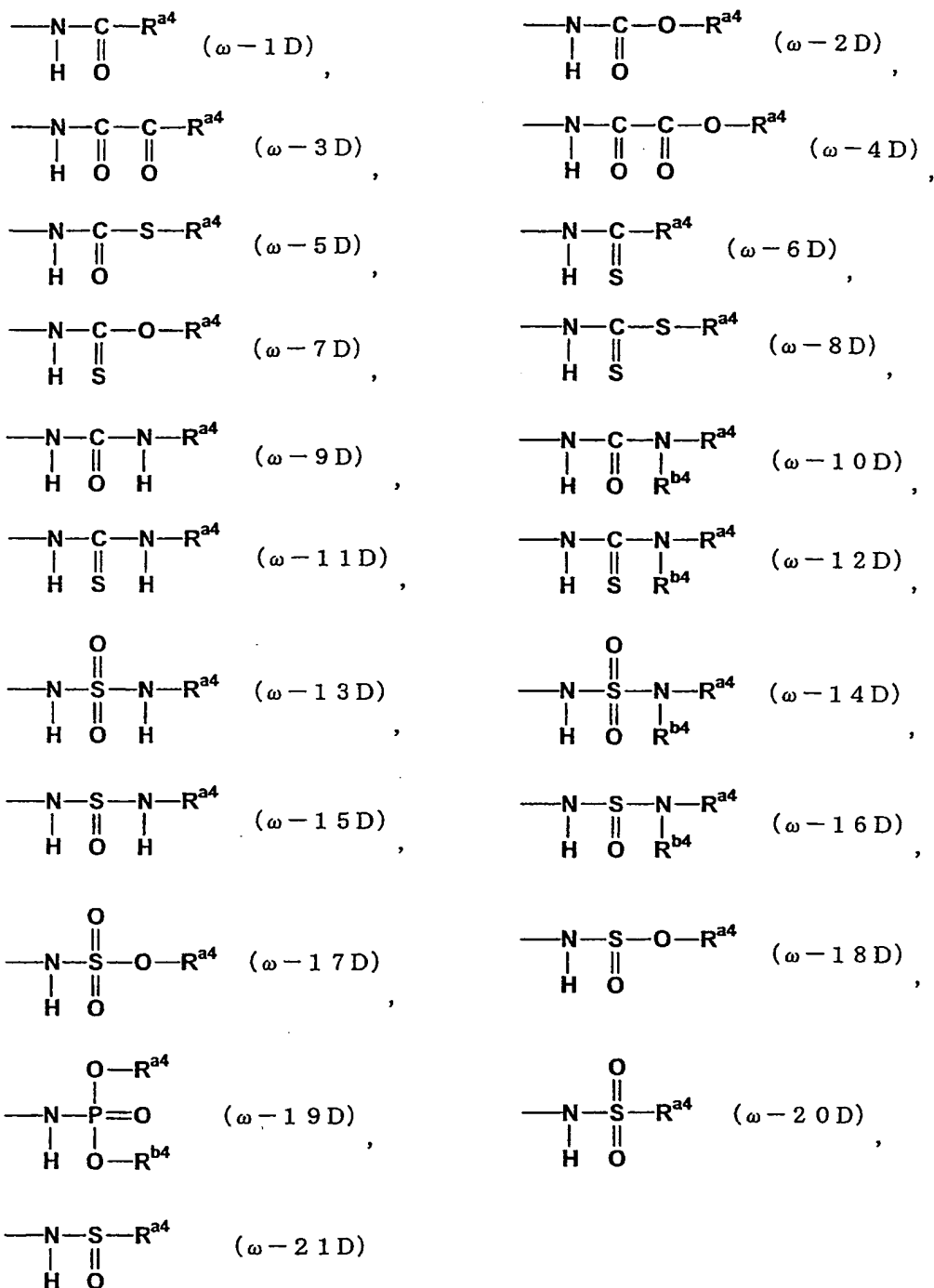
「N-ヘテロ環-アミノ基」としては、「アミノ基」の1つ水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、例えば、(3-ピロリジニル)アミノ、(4-ピペリジニル)アミノ、(2-テトラヒドロピラニル)アミノ、(3-インドリニル)アミノ、(4-クロマニル)アミノ、(3-チエニル)アミノ、(3-ピリジル)アミノ、(3-キノリル)アミノ、(5-インドリル)アミノ等の基が挙げられる。

「N-炭化水素-N-ヘテロ環-アミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、「炭化水素基」及び「ヘテロ環基」で1つずつ置換された基が挙げられ、例えば、N-メチル-N-(4-ピペリジニル)アミノ、N-(4-クロマニル)-N-メチルアミノ、N-メチル-N-(3-チエニル)アミノ、N-メチル-

N-（3-ピリジル）アミノ、N-メチル-N-（3-キノリル）アミノ等の基が挙げられる。

「アシル-アミノ基」としては、「アミノ基」の1つの水素原子が、「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ホルミルアミノ基、グリオキシロイルアミノ基、チオホルミルアミノ基、カルバモイルアミノ基、チオカルバモイルアミノ基、スルファモイルアミノ基、スルフィナモイルアミノ基、カルボキシアミノ基、スルホアミノ基、ホスホノアミノ基、及び下記式：





(式中、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ は、同一又は異なって、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、あるいは $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有していてもよい環状アミノ基を表す) で表される基が挙げられる。

上記「アシルーアミノ基」の定義において、

式 ( $\omega-1D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$  が炭化水素基である基を「炭化水素ーカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-2D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$  が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-3D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$  が炭化水素基である基を「炭化水素ーカルボニルーカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーカルボニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-4D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$  が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーカルボニルーカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーカルボニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-5D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$  が炭化水素基である基を「炭化水素ースルファニルーカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルファニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-6D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$  が炭化水素基である基を「炭化水素ーチオカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーチオカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-7D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$  が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーチオカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーチオカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-8D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$  が炭化水素基である基を「炭化水素ースルファニルーチオカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルファニルーチオカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-9D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$  が炭化水素基である基を「Nー炭化水素ーカルバモイル基」、 $R^{a4}$  がヘテロ環基である基を「Nーヘテロ環ーカルバモ

イルーアミノ基」と称する。

式( $\omega-10D$ )で表される基の中で、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-カルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-カルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ が炭化水素基であり $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-カルボニルーアミノ基」と称する。

式( $\omega-11D$ )で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイルーアミノ基」と称する。

式( $\omega-12D$ )で表される基の中で、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-チオカルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-チオカルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ が炭化水素基であり $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-チオカルボニルーアミノ基」と称する。

式( $\omega-13D$ )で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイルーアミノ基」と称する。

式( $\omega-14D$ )で表される基の中で、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が炭化水素基である基を「ジ(炭化水素)スルファモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)スルファモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ が炭化水素基であり $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルホニルーアミノ基」と称する。

式 (ω-15D) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイル-アミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイル-アミノ基」と称する。; 式 (ω-16D) で表される基の中で、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -スルフィナモイル-アミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -スルフィナモイル-アミノ基」、 $R^{a4}$ が炭化水素基であり $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイル-アミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルフィニル-アミノ基」と称する。

式 (ω-17D) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルホニル-アミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルホニル-アミノ基」と称する。

式 (ω-18D) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルフィニル-アミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルフィニル-アミノ基」と称する。

式 (ω-19D) で表される基の中で、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が炭化水素基である基を「O, O'-ジ (炭化水素) -ホスホノ-アミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「O, O'-ジ (ヘテロ環) -ホスホノ-アミノ基」、 $R^{a4}$ が炭化水素基であり $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「O-炭化水素-O'-ヘテロ環-ホスホノ-アミノ基」と称する。

式 (ω-20D) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルホニル-アミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルホニル-アミノ基」と称する。

式 (ω-21D) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルフィニル-アミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルフィニル-アミノ基」と称する。

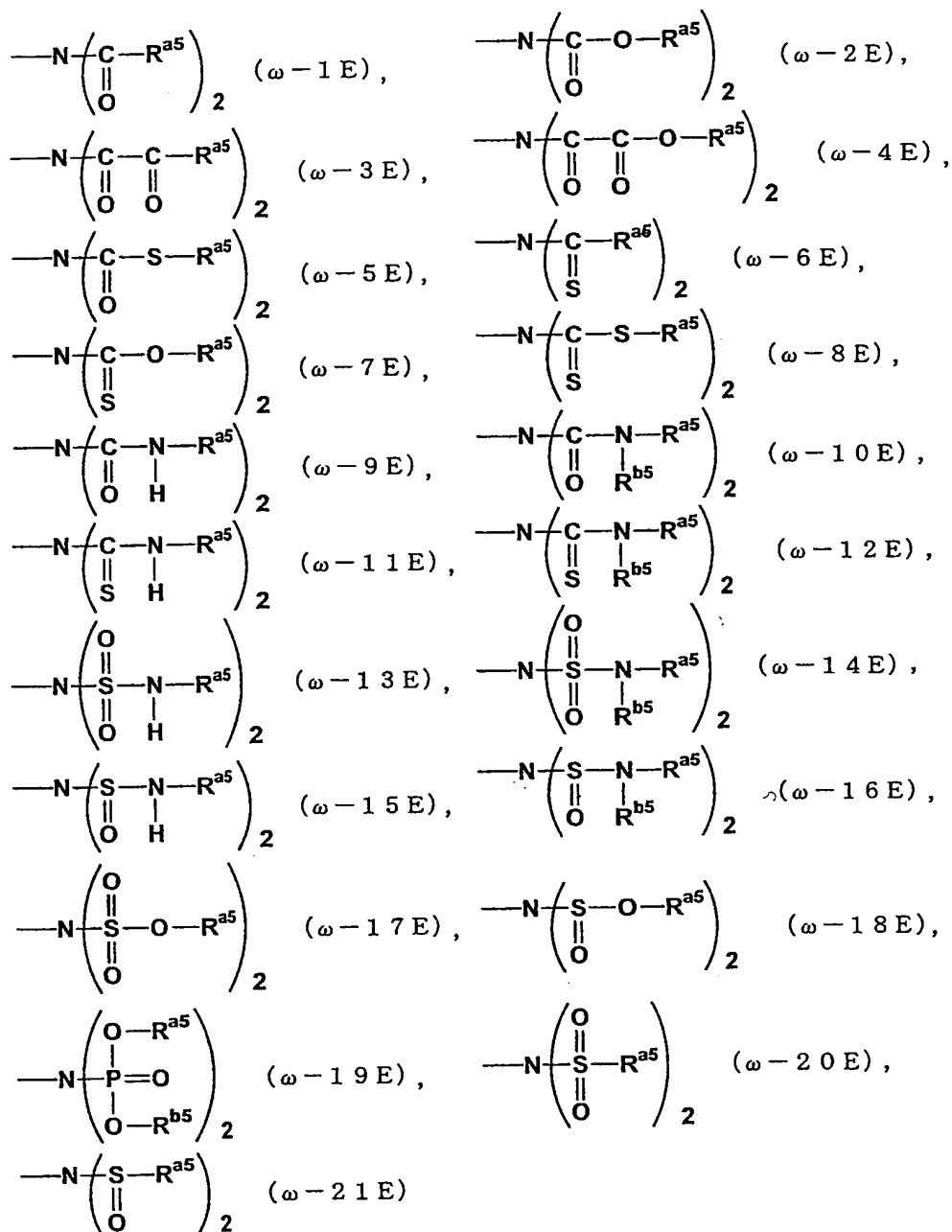
上記式 (ω-1D) 乃至 (ω-21D) で表される基における「炭化水素」とし

ては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1D$ ) で表される「炭化水素-カルボニル-アミノ基」としては、アルキル-カルボニル-アミノ基、アルケニル-カルボニル-アミノ基、アルキニル-カルボニル-アミノ基、シクロアルキル-カルボニル-アミノ基、シクロアルケニル-カルボニル-アミノ基、シクロアルカンジェニル-カルボニル-アミノ基、シクロアルキル-アルキル-カルボニル-アミノ基等の脂肪族炭化水素-カルボニル-アミノ基；アリール-カルボニル-アミノ基；アラルキル-カルボニル-アミノ基；架橋環式炭化水素-カルボニル-アミノ基；スピロ環式炭化水素-カルボニル-アミノ基；テルペン系炭化水素-カルボニル-アミノ基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2D$ ) 乃至 ( $\omega-21D$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-1D$ ) 乃至 ( $\omega-21D$ ) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1D$ ) で表される「ヘテロ環-カルボニル-アミノ基」としては、例えば、単環式ヘテロアリール-カルボニル-アミノ基、縮合多環式ヘテロアリール-カルボニル-アミノ基、単環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル-アミノ基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル-アミノ基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2D$ ) 乃至 ( $\omega-21D$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-10D$ ) 乃至 ( $\omega-16D$ ) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

「ジ(アシル)-アミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、上記「置換基を有していてもよい」の「置換基」の定義における「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ジ(ホルミル)-アミノ基、ジ(グリオキシロイル)-アミノ基、ジ(チオホルミル)-アミノ基、ジ(カルバモイル)-アミノ基、ジ(チオカルバモイル)-アミノ基、ジ(スルファモイル)-アミノ基、ジ(スルフィナモイル)-アミノ基、ジ(カルボキシ)-アミノ基、ジ(スルホ)-アミノ基、ジ(ホスホノ)-アミノ基、及び下記式：



(式中、 $\text{R}^{a5}$ 及び $\text{R}^{b5}$ は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、あるいは $\text{R}^{a5}$ 及び $\text{R}^{b5}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有していてもよい環状アミノ基を表す)で表される基があげられる

上記「ジ(アシル)ーアミノ基」の定義において、

式( $\omega - 1 \text{ E}$ )で表される基で、 $\text{R}^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素

ーカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-2E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素ーオキシーカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ーオキシーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-3E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素ーカルボニルーカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ーカルボニルーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-4E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素ーオキシーカルボニルーカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ーオキシーカルボニルーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-5E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素ースルファニルーカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ースルファニルーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-6E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素ーチオカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ーチオカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-7E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素ーオキシーチオカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ーオキシーチオカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-8E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素ースルファニルーチオカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ースルファニルーチオカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-9E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (Nー炭化水素ーカルバモイル) アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (Nーヘテロ環ーカルバモイル)ーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-10E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が炭化水素基である基を「ビス

「[N, N-ジ（炭化水素）-カルバモイル]-アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス[N, N-ジ（ヘテロ環）-カルバモイル]-アミノ基」、 $R^{a5}$ が炭化水素基であり $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス（N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイル）-アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス（環状アミノ-カルボニル）-アミノ基」と称する。

式（ $\omega-11E$ ）で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス（N-炭化水素-チオカルバモイル）-アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス（N-ヘテロ環-チオカルバモイル）-アミノ基」と称する。

式（ $\omega-12E$ ）で表される基で、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が炭化水素基である基を「ビス[N, N-ジ（炭化水素）-チオカルバモイル]-アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス[N, N-ジ（ヘテロ環）-チオカルバモイル]-アミノ基」、 $R^{a5}$ が炭化水素基であり $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス（N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイル）-アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス（環状アミノ-チオカルボニル）-アミノ基」と称する。

式（ $\omega-13E$ ）で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス（N-炭化水素-スルファモイル）-アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス（N-ヘテロ環-スルファモイル）-アミノ基」と称する。

式（ $\omega-14E$ ）で表される基で、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が炭化水素基である基を「ビス[N, N-ジ（炭化水素）-スルファモイル]-アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス[N, N-ジ（ヘテロ環）-スルファモイル]-アミノ基」、 $R^{a5}$ が炭化水素基であり $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス（N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイル）-アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス（環状アミノ-スルホニル）-アミノ基」と称する。

式（ $\omega-15E$ ）で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス（N-炭



化水素－スルフィナモイル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (N－ヘテロ環－スルフィナモイル)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-16E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が炭化水素基である基を「ビス [N, N－ジ (炭化水素)－スルフィナモイル]－アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス [N, N－ジ (ヘテロ環)－スルフィナモイル]－アミノ基」、 $R^{a5}$ が炭化水素基であり $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (N－炭化水素－N－ヘテロ環－スルフィナモイル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス (環状アミノ－スルフィニル)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-17E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素－オキシ－スルホニル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環－オキシ－スルホニル)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-18E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素－オキシ－スルフィニル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環－オキシ－スルフィニル)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-19E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が炭化水素基である基を「ビス [O, O'－ジ (炭化水素)－ホスホノ]－アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス [O, O'－ジ (ヘテロ環)－ホスホノ]－アミノ基」、 $R^{a5}$ が炭化水素基であり $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (O－炭化水素－O'－ヘテロ環－ホスホノ)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-20E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素－スルホニル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環－スルホニル)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-21E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素－スルフィニル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環－スルフィニル)－アミノ基」と称する。

上記式 ( $\omega-1E$ ) 乃至 ( $\omega-21E$ ) で表される基における「炭化水素」とし

ては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1E$ ) で表される「ビス (炭化水素-カルボニル) -アミノ基」としては、ビス (アルキル-カルボニル) -アミノ基、ビス (アルケニル-カルボニル) -アミノ基、ビス (アルキニル-カルボニル) -アミノ基、ビス (シクロアルキル-カルボニル) -アミノ基、ビス (シクロアルケニル-カルボニル) -アミノ基、ビス (シクロアルカンジエニル-カルボニル) -アミノ基、ビス (シクロアルキル-アルキル-カルボニル) -アミノ基等のビス (脂肪族炭化水素-カルボニル) -アミノ基；ビス (アリール-カルボニル) -アミノ基；ビス (アラルキル-カルボニル) -アミノ基；ビス (架橋環式炭化水素-カルボニル) -アミノ基；ビス (スピロ環式炭化水素-カルボニル) -アミノ基；ビス (テルペン系炭化水素-カルボニル) -アミノ基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2E$ ) 乃至 ( $\omega-21E$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-1E$ ) 乃至 ( $\omega-21E$ ) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1E$ ) で表される「ビス (ヘテロ環-カルボニル) -アミノ基」としては、例えば、ビス (単環式ヘテロアリール-カルボニル) -アミノ基、ビス (縮合多環式ヘテロアリール-カルボニル) -アミノ基、ビス (単環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル) -アミノ基、ビス (縮合多環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル) -アミノ基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2E$ ) 乃至 ( $\omega-21E$ ) で表される基も同様である。上記式 ( $\omega-10E$ ) 乃至 ( $\omega-16E$ ) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシル-アミノ基」及び「ジ (アシル) -アミノ基」を総称して、「アシル置換アミノ基」と称する。また、上記「N-炭化水素-アミノ基」、「N, N-ジ (炭化水素) -アミノ基」、「N-ヘテロ環-アミノ基」、「N-炭化水素-N-ヘテロ環-アミノ基」、「環状アミノ基」、「アシル-アミノ基」、及び「ジ (アシル) -アミノ基」を総称して、「置換アミノ基」と称する。

以下、上記一般式 (I) で表される化合物について具体的に説明する。

上記一般式 (I) において、A としては、水素原子又はアセチル基を挙げることができ、好適には水素原子である。

環 Z の定義における「式-O-A (式中、A は上記定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、E は上記定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」の「アレーン」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素が挙げられ、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アンラセン環、フェナントレン環、アセナフチレン環等が挙げられる。好適には、ベンゼン環、ナフタレン環等の  $C_6 \sim C_{10}$  のアレーンであり、さらに好適には、ベンゼン環及びナフタレン環であり、最も好適には、ベンゼン環である。

上記環 Z の定義における「式-O-A (式中、A は上記定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、E は上記定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のアレーン上での置換位置は特に限定されない。また、該置換基が 2 個以上存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

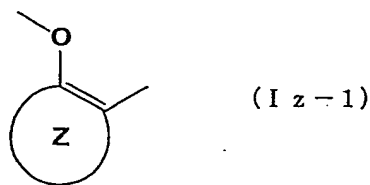
上記環 Z の定義における「式-O-A (式中、A は上記定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、E は上記定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」が「式-O-A (式中、A は上記定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、E は上記定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環」である場合、好適には、「式-O-A (式中、A は上記定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、E は上記定義と同義である) で表される基の他に更に 1 ないし 3 個の置換基を有するベンゼン環」であり、更に好適には、「式-O-A (式中、A は上記定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、E は上記定義と同義である) で表される基の他に更に 1 個の置換基を有するベンゼン環」である。このとき、該置換基としては、好適には、下記「置換基群  $\gamma-1z$ 」から選択される基であり、更に好適には、ハロゲン原子及び *tert*-ブチル基 [(1, 1-ジメチル) エチル]

ル基] であり、最も好適には、ハロゲン原子である。

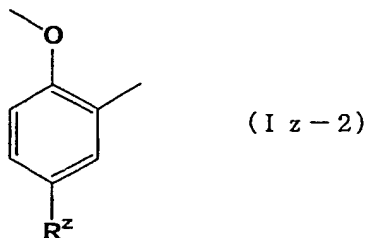
[置換基群  $\gamma-1z$ ] ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、メチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル基、2-フェニルエテン-1-イル基、2, 2-ジシアノエテン-1-イル基、2-シアノ-2-(メトキシカルボニル)エテン-1-イル基、2-カルボキシ-2-シアノエテン-1-イル基、エチニル基、フェニルエチニル基、(トリメチルシリル)エチニル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、フェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2-フェネチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-(メトキシイミノ)エチル基、1-[(ベンジルオキシ)イミノ]エチル基、2-チエニル基 [チオフェン-2-イル基]、3-チエニル基 [チオフェン-3-イル基]、1-ピロリル基 [ピロール-1-イル基]、2-メチルチアゾール-4-イル基、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル基、2-ピリジル基 [ピリジン-2-イル基]、アセチル基、イソブチリル基、ピペリジノカルボニル基、4-ベンジルピペリジノカルボニル基、(ピロール-1-イル)スルホニル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、スルファモイル基、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スルファモイル基、N, N-ジメチルスルファモイル基、アミノ基、N, N-ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、3-フェニルウレイド基、(3-フェニル)チオウレイド基、(4-ニトロフェニル)ジアゼニル基、{[4-(ピリジン-2-イル)スルファモイル]フェニル}ジアゼニル基

上記環 Z の定義における「式-O-A (式中、A は上記定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、E は上記定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」が「式-O-A (式中、A は上記定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、E は上記定義と同義である) で表さ

れる基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環」である場合、該置換基が1個であり、一般式(I)における環Zを含む下記部分構造式(I z - 1):



が下記式(I z - 2):



で表される場合の $R^z$ の位置に存在することが最も好ましい。このとき、該置換基を $R^z$ と定義することができる。 $R^z$ としては、好適には、下記「置換基群 $\gamma-2z$ 」から選択される基であり、更に好適には、ハロゲン原子及びtert-ブチル基であり、最も好適には、ハロゲン原子である。

〔置換基群 $\gamma-2z$ 〕ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メトキシ基、メチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル基、2-フェニルエテン-1-イル基、2, 2-ジシアノエテン-1-イル基、2-シアノ-2-(メトキシカルボニル)エテン-1-イル基、2-カルボキシ-2-シアノエテン-1-イル基、エチニル基、フェニルエチニル基、(トリメチルシリル)エチニル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、フェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2-フェネチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-(メトキシイミノ)エチル基、1-[(ベンジルオキシ)イミノ]エチル基、2-チエニル基、3-チエニル基、1-ピロリル基、2-メチルチアゾール-4-イル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル基、2-ピリジル基、アセチル基、イソブチリル基、ピペリジノカルボニル基、4-ベンジルピペリジノカル

ボニル基、(ピロール-1-イル) スルホニル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、スルファモイル基、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] スルファモイル基、N, N-ジメチルスルファモイル基、アミノ基、N, N-ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、3-フェニルウレイド基、(3-フェニル) チオウレイド基、(4-ニトロフェニル) ジアゼニル基、{[4-(ピリジン-2-イル) スルファモイル] フェニル} ジアゼニル基

上記環Zの定義における「式-O-A (式中、Aは上記定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、Eは上記定義と同義である) で表される基の他に更に置換基を有していてもよいアレーン」が「式-O-A (式中、Aは上記定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、Eは上記定義と同義である) で表される基の他に更に置換基を有していてもよいナフタレン環」である場合、好適には、ナフタレン環である。

環Zの定義における「式-O-A (式中、Aは上記定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、Eは上記定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーン」の「ヘテロアレーン」としては、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む単環式又は縮合多環式芳香族複素環が挙げられ、例えば、フラン環、チオフェン環、ピロール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、1, 2, 3-オキサジアゾール環、1, 2, 3-チアジアゾール環、1, 2, 3-トリアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、1, 2, 3-トリアジン環、1, 2, 4-トリアジン環、1H-アゼピン環、1, 4-オキセピン環、1, 4-チアゼピン環、ベンゾフラン環、イソベンゾフラン環、ベンゾ[b]チオフェン環、ベンゾ[c]チオフェン環、

インドール環、2H-イソインドール環、1H-インダゾール環、2H-インダゾール環、ベンゾオキサゾール環、1, 2-ベンゾイソオキサゾール環、2, 1-ベンゾイソオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、1, 2-ベンゾイソチアゾール環、2, 1-ベンゾイソチアゾール環、1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール環、2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール環、1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール環、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール環、1H-ベンゾトリアゾール環、2H-ベンゾトリアゾール環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、フタラジン環、ナフチリジン環、1H-1, 5-ベンゾジアゼピン環、カルバゾール環、 $\alpha$ -カルボリン環、 $\beta$ -カルボリン環、 $\gamma$ -カルボリン環、アクリジン環、フェノキサジン環、フェノチアジン環、フェナジン環、フェナントリジン環、フェナントロリン環、チアントレン環、インドリジン環、フェノキサチイン環等の5ないし14員の単環式又は縮合多環式芳香族複素環が挙げられる。好適には、5ないし10員の単環式又は縮合多環式芳香族複素環であり、さらに好適には、チオフェン環、ピリジン環、インドール環、及びキノキサリン環である。

上記環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーン」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のヘテロアレーン上での置換位置は特に限定されない。また、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

上記環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーン」の「置換基」としては、好適には、ハロゲン原子である。

Eの定義における「2, 5-ジ置換フェニル基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。

上記Eの定義における「2, 5-ジ置換フェニル基」の好適な基の具体例としては、下記「置換基群 $\delta-1e$ 」に示す基が挙げられる。

〔置換基群 $\delta-1e$ 〕 2, 5-ジメトキシフェニル基、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(1-ピロリジニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]フェニル基、5-[(1, 1-ジメチル)エチル]-2-メトキシフェニル基、4-メトキシビフェニル-3-イル基、2-プロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-クロロ-3, 5-ジメチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ピペリジノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-クロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、5-イソプロピル-2-メチルフェニル基、2, 5-ジエトキシフェニル基、2, 5-ジメチルフェニル基、5-クロロ-2-シアノ基、5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル基、2-クロロ-5-ニトロフェニル基、2-メトキシ-5-(フェニルカルバモイル)フェニル基、5-アセチルアミノ-2-メトキシフェニル基、5-メトキシ-2-メチルフェニル基、2, 5-ジブトキシフェニル基、2, 5-ジイソペン



チロキシ基、5-カルバモイル-2-メトキシフェニル基、5-[(1,1-ジメチル)プロピル]-2-フェノキシフェニル基、2-ヘキシロキシ-5-メタンスルホニル基、5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]-2-メチルフェニル基、5-メトキシ-2-(1-ピロリル)フェニル基、5-クロロ-2-(p-トルエンスルホニル)フェニル基、2-クロロ-5-(p-トルエンスルホニル)フェニル基、2-フルオロ-5-メタンスルホニル基、2-メトキシ-5-フェノキシ基、2-メトキシ-5-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェニル基、5-モルホリノ-2-ニトロフェニル基、5-フルオロ-2-(1-イミダゾリル)フェニル基、2-ブチル-5-ニトロフェニル基、5-[(1,1-ジメチル)プロピル]-2-ヒドロキシフェニル基、2-メトキシ-5-メチルフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、2-ベンゾイル-5-メチルフェニル基、2-(4-シアノフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基

上記Eの定義における「2,5-ジ置換フェニル基」としては、更に好適には、  
 「2,5-ジ置換フェニル基(但し、該置換基の少なくとも1個はトリフルオロメチル基である)」であり、特に更に好適には、下記「置換基群 $\delta-2e$ 」から選択される基であり、最も好適には、2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基である。

[置換基群 $\delta-2e$ ] 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(1-ピロリジニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2-ナフチロキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2,4-ジクロロフェノキシ)

-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2, 2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-クロロ-3, 5-ジメチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ピペリジノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-クロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-シアノフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基

Eの定義における「3, 5-ジ置換フェニル基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。上記Eの定義における「3, 5-ジ置換フェニル基」の好適な基の具体例としては、下記「置換基群 $\delta-3e$ 」に示す基が挙げられる。

[置換基群 $\delta-3e$ ] 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]フェニル基、3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジニトロフェニル基、3, 5-ジメチルフェニル基、3, 5-ジメトキシフェニル基、3, 5-ビス(メトキシカルボニル)フェニル基、3-メトキシカルボニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-カルボキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3, 5-ジカルボキシフェニル基

上記Eの定義における「3, 5-ジ置換フェニル基」としては、更に好適には、「3, 5-ジ置換フェニル基(但し、該置換基の少なくとも1個はトリフルオロメチル基である)」であり、特に更に好適には、下記「置換基群 $\delta-4e$ 」から選択される基であり、最も好適には、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニ

ル基である。

〔置換基群  $\delta-4e$ 〕 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル基、3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、3-ブロモ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、3-メトキシ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、3-メトキシカルボニル-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、3-カルボキシ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基

Eの定義における「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基 (ただし、該ヘテロアリール基が、①式 (I) 中の-CONH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く)」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のヘテロアリール基上での置換位置は特に限定されない。また、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基」の「単環式ヘテロアリール基」としては、上記「ヘテロ環基」の定義における「単環式ヘテロアリール基」と同様の基が挙げられる。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基」の「縮合多環式ヘテロアリール基」としては、上記「ヘテロ環基」の定義における「縮合多環式ヘテロアリール基」と同様の基が挙げられる。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基」としては、①一般式 (I) 中の-CONH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基は除く。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基」の「単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基」としては、好適には、5ないし10員の単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基であり、

このとき、好適な基の具体例としては、チアゾリル基、チエニル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、及びキノリル基である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基」の「単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基」としては、更に好適には、5員の単環式ヘテロアリール基であり、特に更に好適には、チアゾリル基、チエニル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、及び1, 3, 4-チアジアゾリル基であり、最も好適には、チアゾリル基である。

ここで、上記Eの定義における「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基」としては、「無置換のチアゾール-2-イル基は除く」ので、該「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基」としては、最も好適には、置換チアゾリル基である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基」が「置換チアゾリル基」である場合、好適には、「モノ置換チアゾール-2-イル基」、及び「ジ置換チアゾール-2-イル基」であり、更に好適には、「ジ置換チアゾール-2-イル基」である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基」が「ジ置換チアゾール-2-イル基」である場合、特に更に好適には、下記「置換基群  $\delta-5e$ 」から選択される基であり、最も好適には、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル基である。

[置換基群  $\delta-5e$ ] 5-プロモ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、5-プロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-シアノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、5-メチルチアゾール-2-イル基、4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル基、5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-(4-フルオロフェニル)-4-メチルチアゾール-2-イル基、4-メチル-5-[3-(トリフル

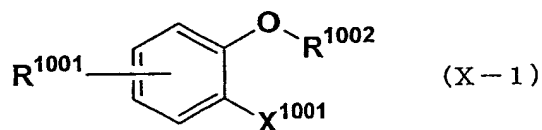
オロメチル) フェニル] チアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-エチルチアゾール-2-イル基、4-エチル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-イソプロピル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-ブチル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-(エトキシカルボニル) チアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-ピペリジノチアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-モルホリノチアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-(4-メチルピペラジン-1-イル) チアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-(4-フェニルピペラジン-1-イル) チアゾール-2-イル基、5-カルボキシメチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、4, 5-ジフェニルチアゾール-2-イル基、4-ベンジル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、5-フェニル-4-(トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル基、5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾール-2-イル基、5-メチルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エチルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-イソプロピルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-(2-フェニルエチル) カルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-(トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル基、5-カルボキシ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル基、5-(エトキシカルボニル) メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-カルボキシ-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-プロピルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基

上記Eの定義における「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式へ

テロアリール基」が「モノ置換チアゾール-2-イル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群  $\delta-6e$ 」に示す基が挙げられる。

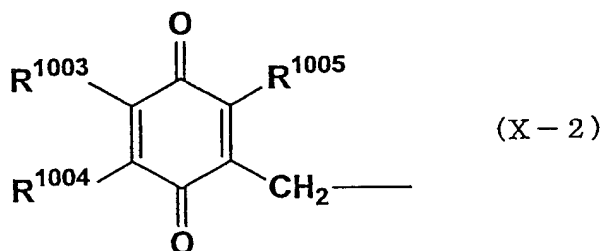
[置換基群  $\delta-6e$ ] 4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、4-フェニルチアゾール-2-イル基、4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル基、4-(2, 4-ジクロロフェニル)チアゾール-2-イル基、4-(3, 4-ジクロロフェニル)チアゾール-2-イル基、4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル基、4-(2, 5-ジフルオロフェニル)チアゾール-2-イル基、4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル基、4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル基、4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-2-イル基

上記一般式 (I) で表される化合物としては、好適には、「下記一般式 (X-1) で表される置換安息香酸誘導体」以外の化合物である。

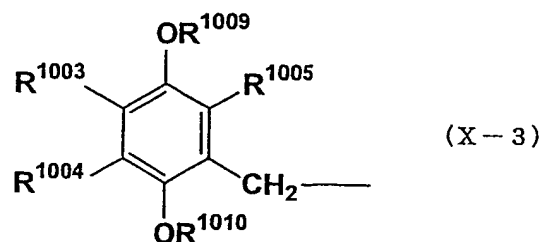


(式中、

$R^{1001}$ は、下記の一般式 (X-2) :



または、下記の一般式 (X-3) :



(式中、 $R^{1003}$ 、 $R^{1004}$ および $R^{1005}$ は各々独立に水素原子、炭素数1～6のアルキル基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、 $R^{1009}$ および $R^{1010}$ は各々独立に水素原子、炭素数1～6のアルキル基または炭素数2～11のアシル基を示す) であり；

$R^{1002}$ は、水素原子、置換されていてもよい炭素数1～6の低級アルキル基、置換されていてもよい炭素数6～12のアリール基、置換されていてもよい炭素数4～11のヘテロアリール基、置換されていてもよい炭素数7～14のアラルキル基、置換されていてもよい炭素数5～13のヘテロアリールアルキル基を示すか、あるいは炭素数2～11のアシル基であり；

$X^{1001}$ は、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基を示す。)

上記一般式(I)で表される化合物は塩を形成することができる。薬理学的に許容される塩としては、酸性基が存在する場合には、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩、又はアンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ジシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩をあげることができる。塩基性基が存在する場合には、例えば、塩酸塩、臭酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、あるいはメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトールエンスルホン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、ケイ皮酸塩、乳酸塩等の有機酸塩をあげることができる。グリシンなどのアミノ酸と塩を形成する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、薬学的に許容される塩も好適に用いることができる。

上記一般式(I)で表される化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存

在する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、上記のいずれの物質を用いてもよい。さらに一般式 (I) で表される化合物は1以上の不斉炭素を有する場合があり、光学活性体やジアステレオマーなどの立体異性体として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の立体異性体、光学対掌体又はジアステレオマーの任意の混合物、ラセミ体などを用いてもよい。

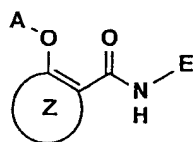
また、一般式 (I) で表される化合物が例えば2-ヒドロキシピリジン構造を有する場合、その互変異性体 (t a u t o m e r) である2-ピリドン構造として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の互変異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。また、一般式 (I) で表される化合物がオレフィン性の二重結合を有する場合には、その配置はZ配置又はE配置のいずれでもよく、本発明の医薬の有効成分としてはいずれかの配置の幾何異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。

本発明の医薬の有効成分として一般式 (I) に包含される化合物を以下に例示するが、本発明の医薬の有効成分は下記の化合物に限定されることはない。

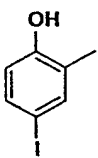
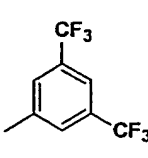
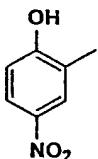
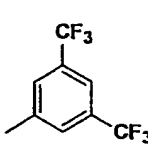
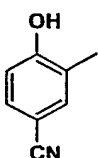
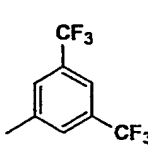
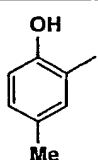
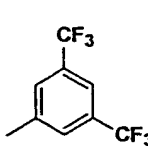
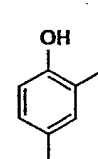
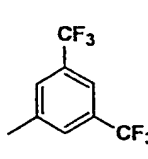
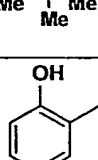
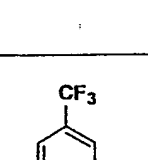
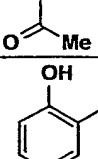
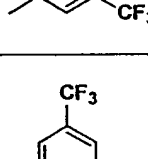
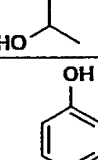
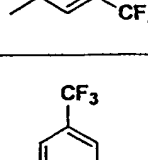
なお、下記表において用いられる略語の意味は下記の通りである。

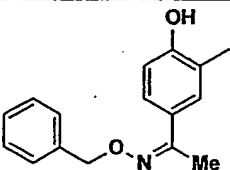
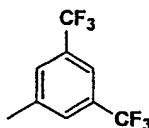
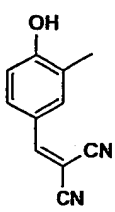
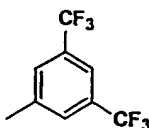
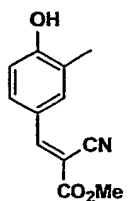
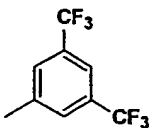
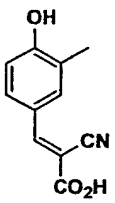
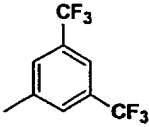
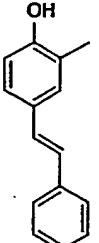
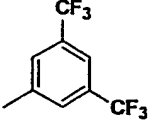
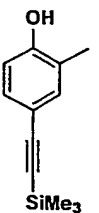
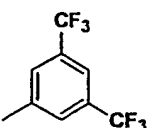
Me : メチル基、Et : エチル基。

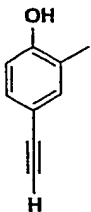
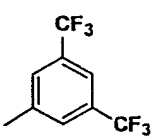
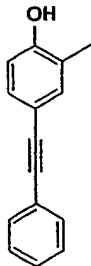
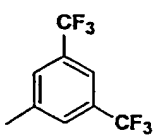
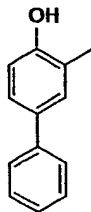
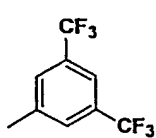
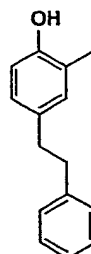
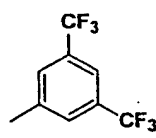
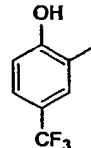
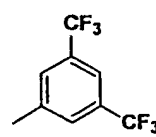
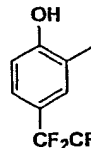
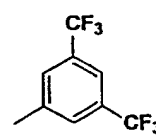




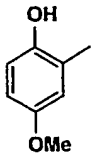
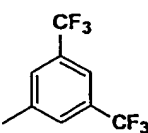
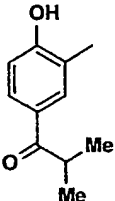
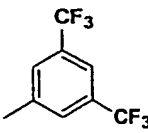
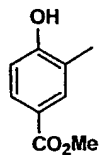
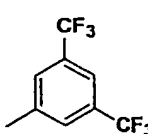
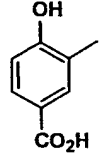
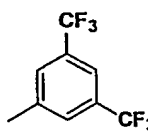
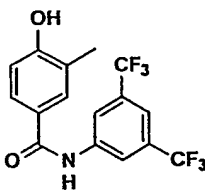
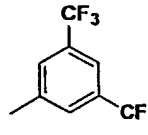
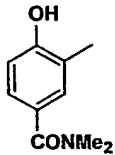
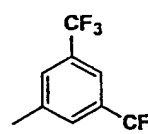
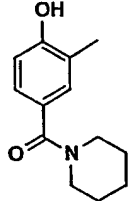
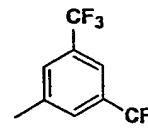
化合物番号		E
1		
2		
3		
4		
5		
6		

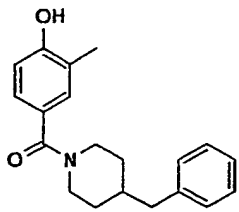
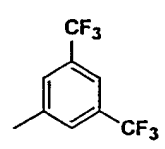
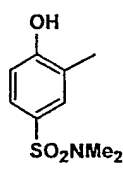
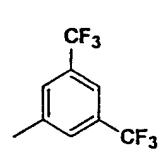
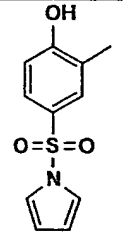
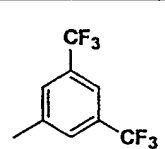
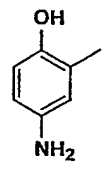
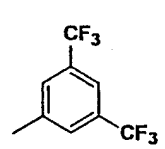
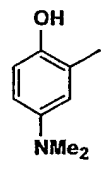
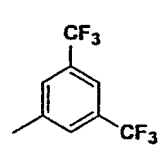
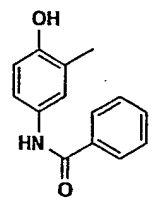
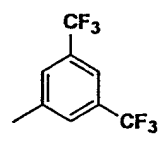
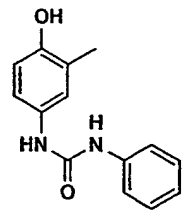
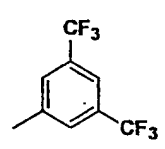
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		

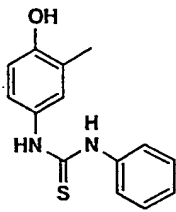
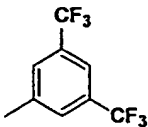
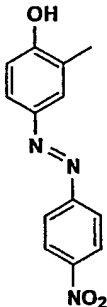
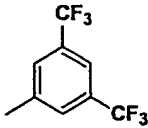
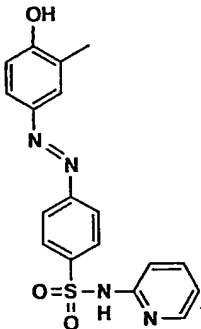
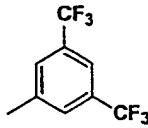
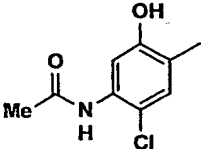
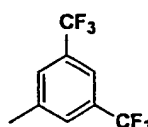
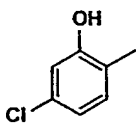
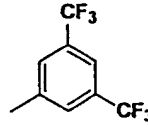
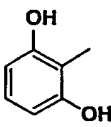
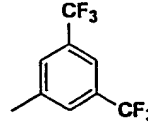
1 5		
1 6		
1 7		
1 8		
1 9		
2 0		

2 1		
2 2		
2 3		
2 4		
2 5		
2 6		

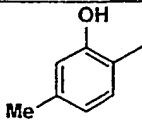
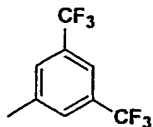
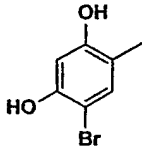
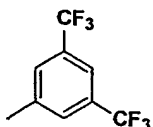
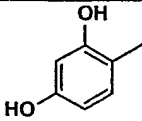
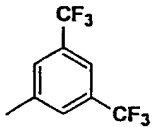
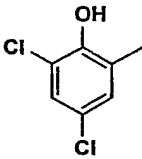
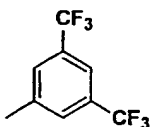
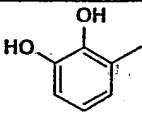
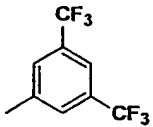
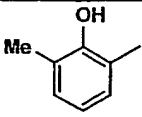
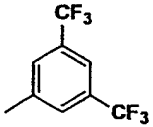
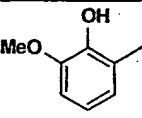
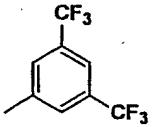
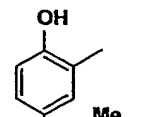
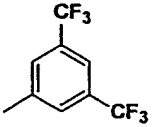
2 7		
2 8		
2 9		
3 0		
3 1		
3 2		

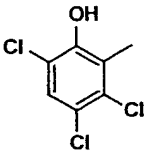
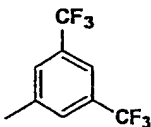
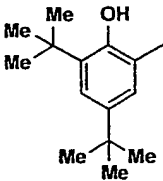
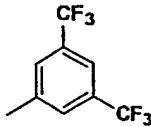
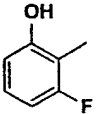
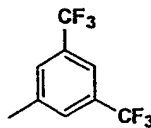
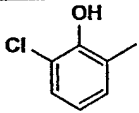
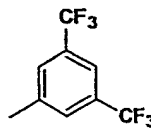
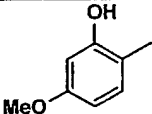
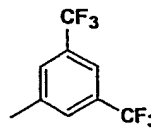
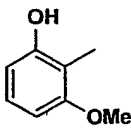
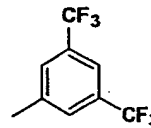
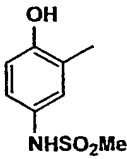
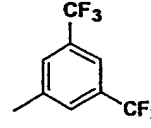
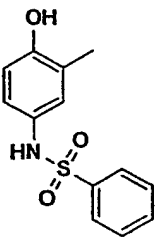
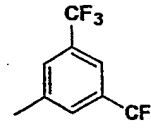
3 3		
3 4		
3 5		
3 6		
3 7		
3 8		
3 9		

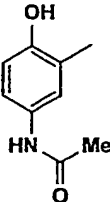
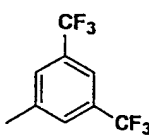
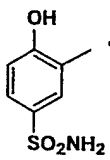
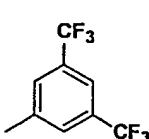
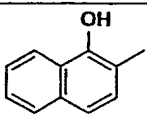
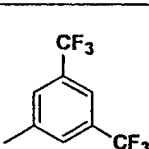
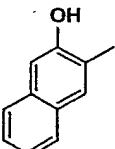
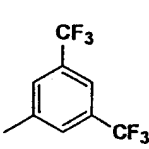
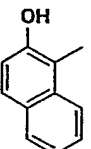
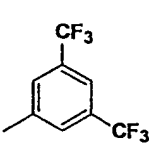
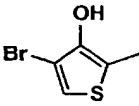
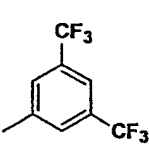
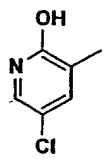
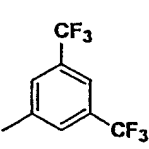
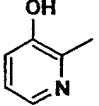
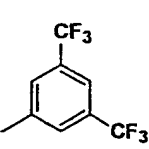
4 0		
4 1		
4 2		
4 3		
4 4		
4 5		
4 6		

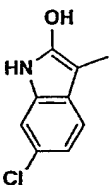
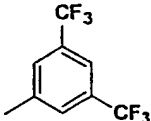
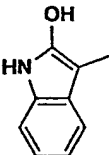
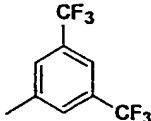
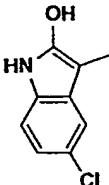
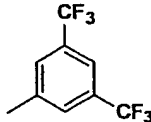
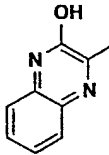
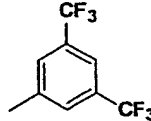
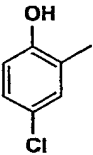
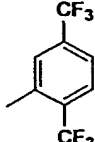
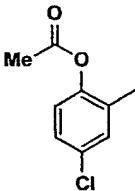
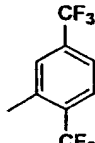
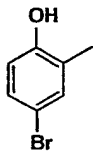
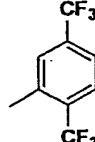
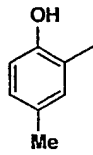
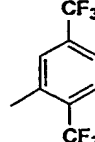
4 7		
4 8		
4 9		
5 0		
5 1		
5 2		

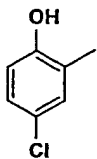
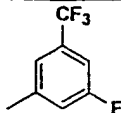
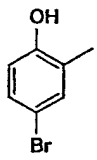
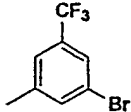
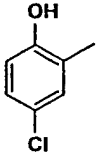
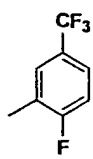
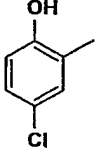
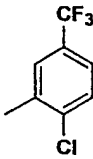
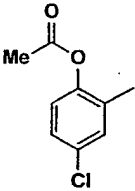
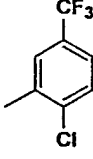
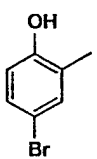
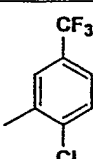
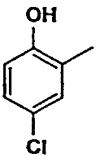
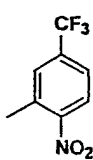
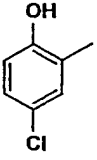
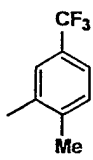


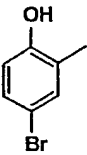
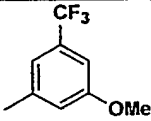
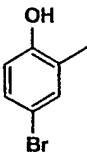
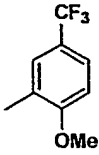
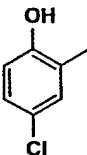
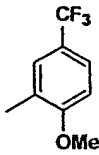
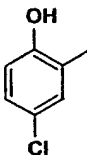
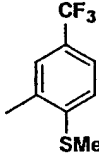
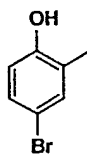
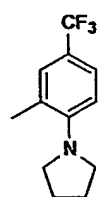
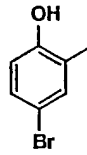
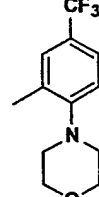
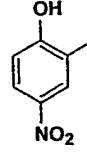
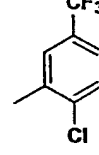
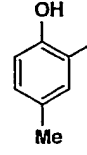
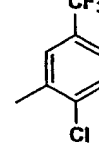
5 3		
5 4		
5 5		
5 6		
5 7		
5 8		
5 9		
6 0		

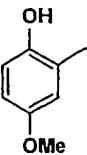
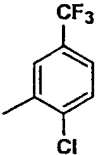
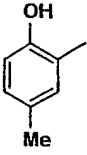
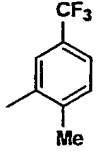
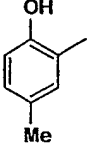
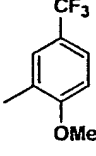
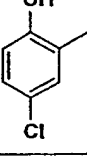
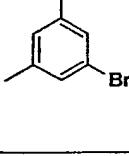
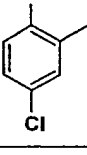
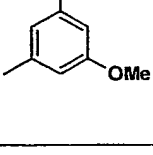
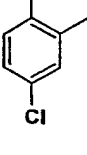
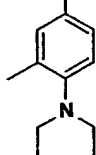
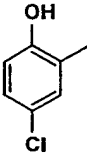
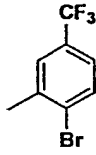
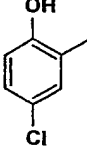
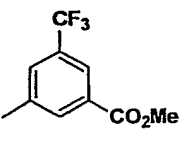
6 1		
6 2		
6 3		
6 4		
6 5		
6 6		
6 7		
6 8		

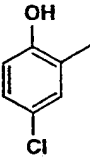
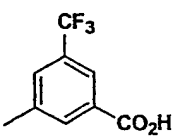
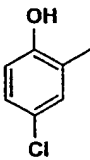
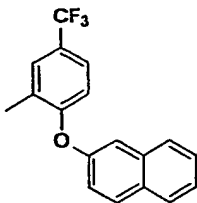
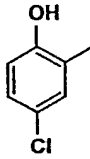
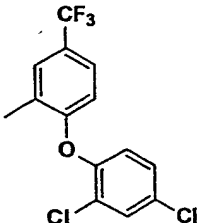
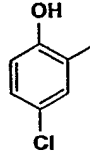
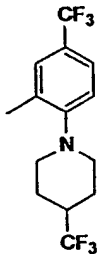
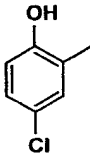
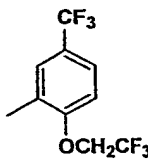
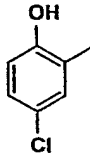
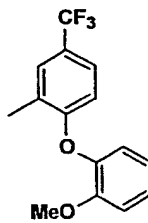
6 9		
7 0		
7 1		
7 2		
7 3		
7 4		
7 5		
7 6		

7 7		
7 8		
7 9		
8 0		
8 1		
8 2		
8 3		
8 4		

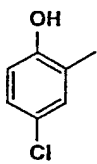
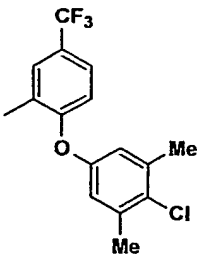
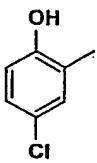
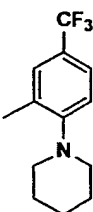
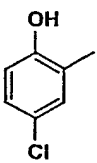
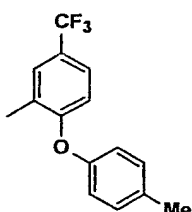
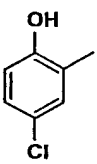
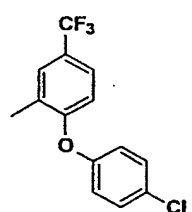
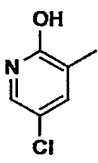
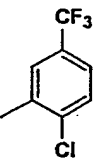
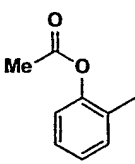
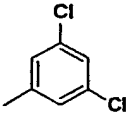
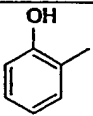
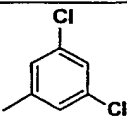
8 5		
8 6		
8 7		
8 8		
8 9		
9 0		
9 1		
9 2		

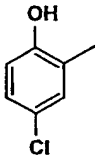
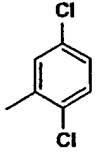
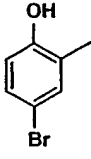
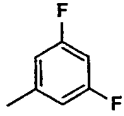
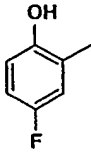
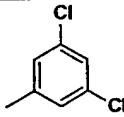
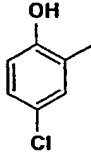
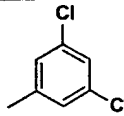
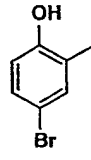
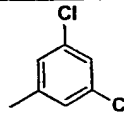
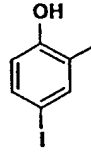
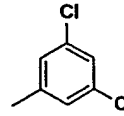
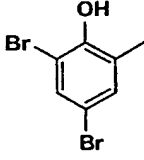
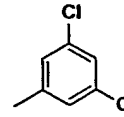
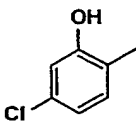
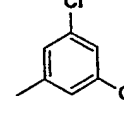
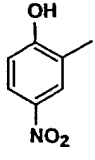
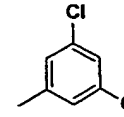
9 3		
9 4		
9 5		
9 6		
9 7		
9 8		
9 9		
1 0 0		

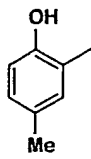
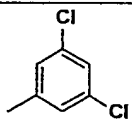
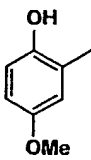
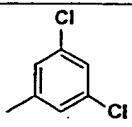
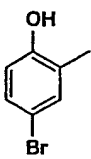
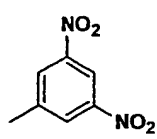
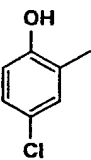
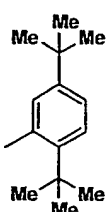
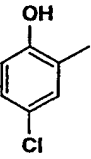
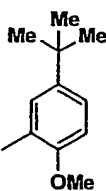
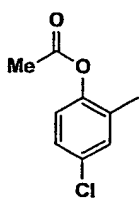
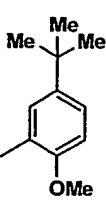
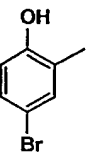
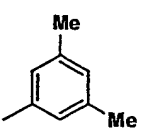
101		
102		
103		
104		
105		
106		
107		
108		

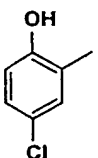
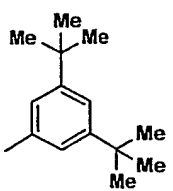
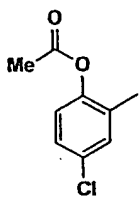
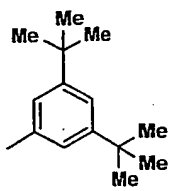
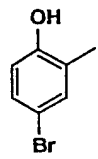
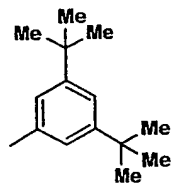
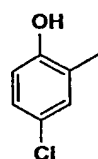
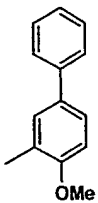
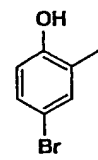
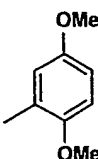
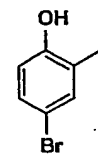
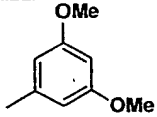
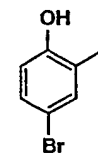
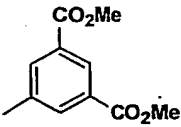
1 0 9		
1 1 0		
1 1 1		
1 1 2		
1 1 3		
1 1 4		



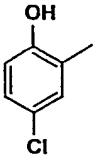
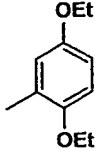
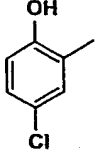
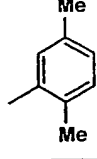
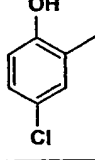
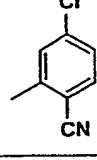
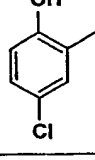
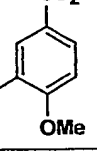
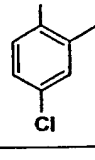
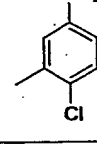
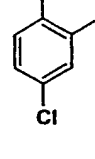
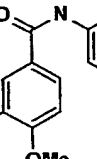
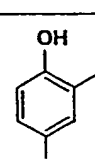
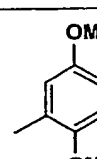
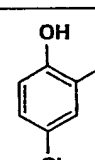
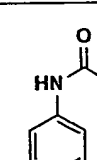
1 1 5		
1 1 6		
1 1 7		
1 1 8		
1 1 9		
1 2 0		
1 2 1		

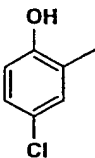
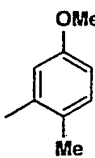
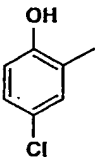
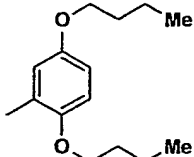
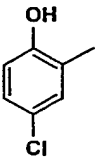
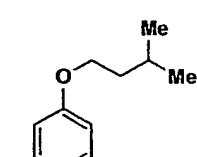
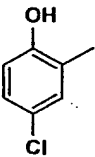
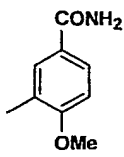
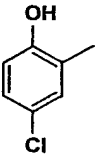
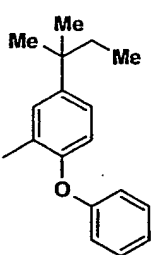
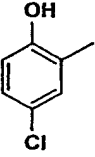
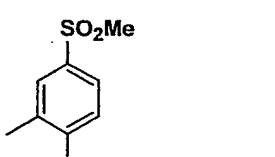
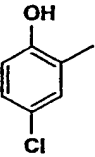
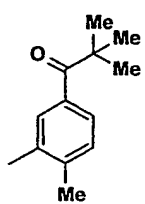
1 2 2		
1 2 3		
1 2 4		
1 2 5		
1 2 6		
1 2 7		
1 2 8		
1 2 9		
1 3 0		

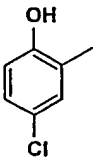
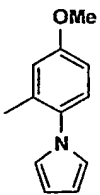
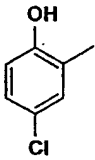
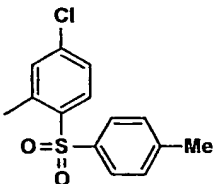
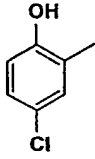
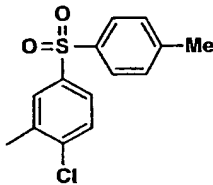
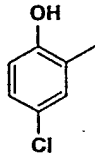
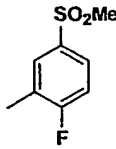
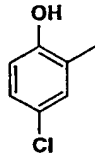
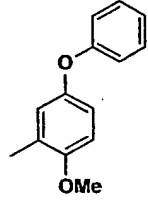
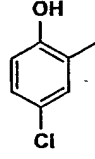
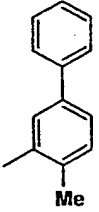
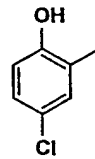
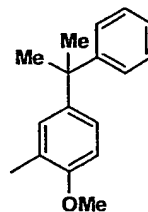
1 3 1		
1 3 2		
1 3 3		
1 3 4		
1 3 5		
1 3 6		
1 3 7		

138		
139		
140		
141		
142		
143		
144		

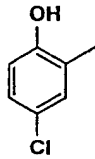
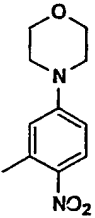
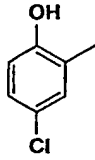
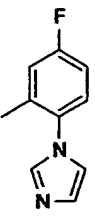
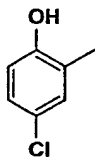
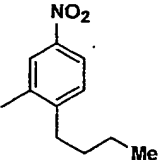
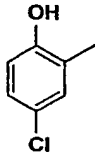
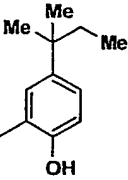
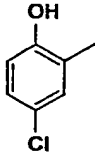
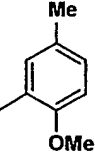
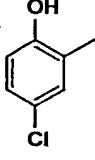
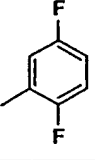
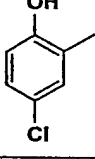
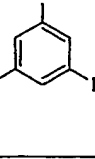
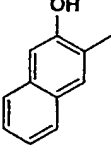
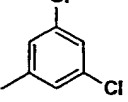
1 4 5	 <chem>Cc1cccc(O)c1</chem>	 <chem>CC(C)(C)c1cc(C(C)(C)C)ccc1C(C)(C)C</chem>
1 4 6	 <chem>Cc1cc([N+](=O)[O-])ccc(O)c1</chem>	 <chem>CC(C)(C)c1cc(C)cc(C(C)(C)C)c1C(C)(C)C</chem>
1 4 7	 <chem>Cc1cccc(O)c1</chem>	 <chem>CC(C)(C)c1cc(C)cc(C(C)(C)C)c1C(C)(C)C</chem>
1 4 8	 <chem>Cc1cc(OC)ccc(O)c1</chem>	 <chem>CC(C)(C)c1cc(C)cc(C(C)(C)C)c1C(C)(C)C</chem>
1 4 9	 <chem>Cc1cccc(O)c1</chem>	 <chem>CC(C)(C)c1cc(OC)cc(C(C)(C)C)c1C(C)(C)C</chem>
1 5 0	 <chem>Cc1cc(Br)ccc(O)c1</chem>	 <chem>OC(=O)c1cc(C(=O)O)ccc1C(=O)O</chem>
1 5 1	 <chem>Cc1cc(Cl)ccc(O)c1</chem>	 <chem>CC(C)(C)c1cc(C)cc(C(C)(C)C)c1C(C)(C)C</chem>

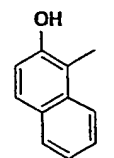
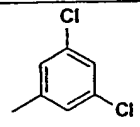
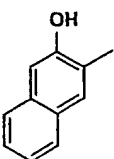
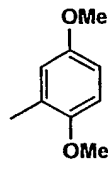
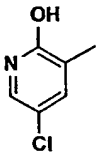
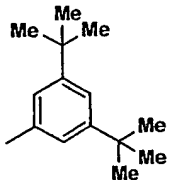
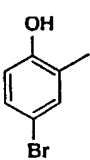
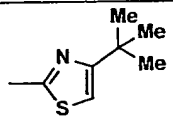
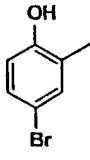
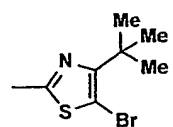
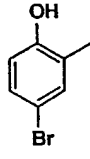

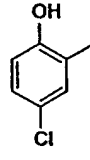
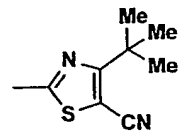
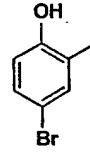
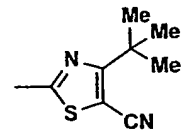
1 5 2		
1 5 3		
1 5 4		
1 5 5		
1 5 6		
1 5 7		
1 5 8		
1 5 9		

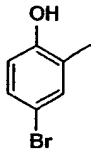
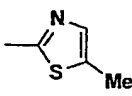
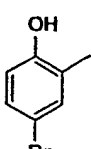
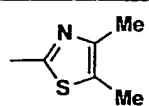
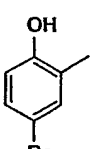
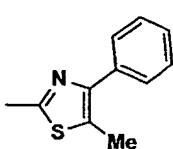
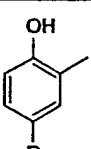
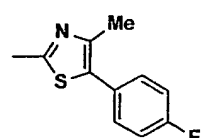
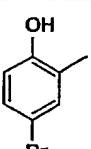
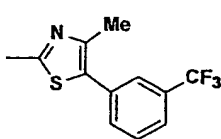
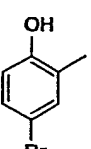
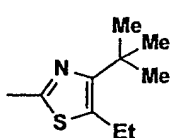
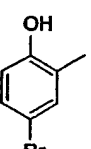
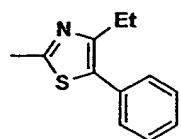
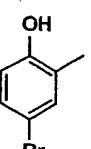
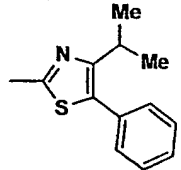
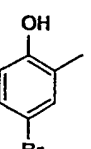
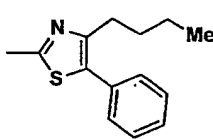
160		
161		
162		
163		
164		
165		
166		

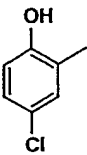
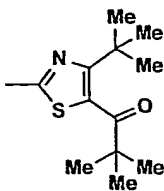
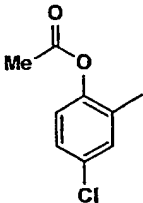
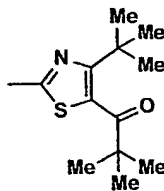
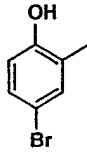
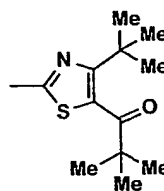
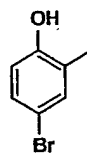
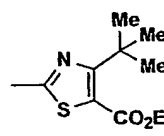
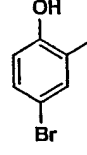
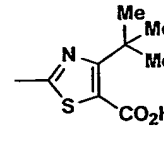
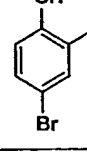
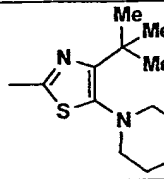
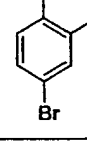
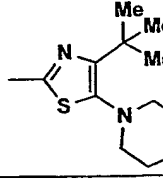
1 6 7		
1 6 8		
1 6 9		
1 7 0		
1 7 1		
1 7 2		
1 7 3		

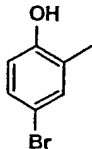
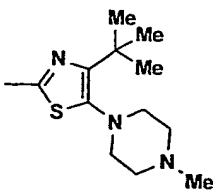
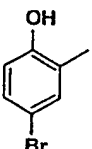
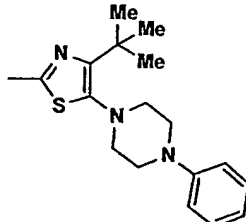
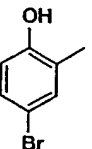
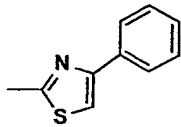
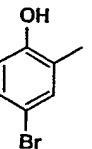
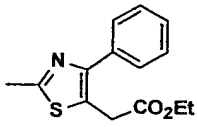
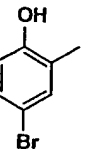
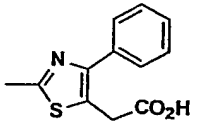
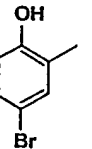
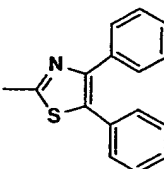
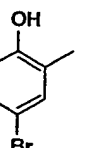
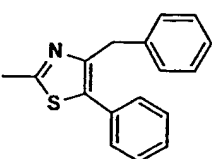
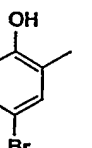
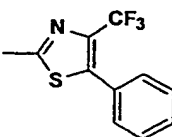


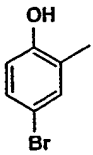
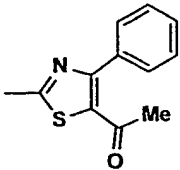
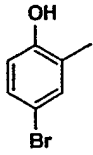
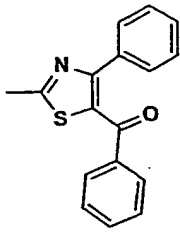
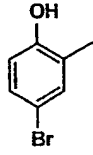
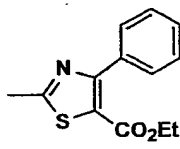
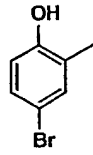
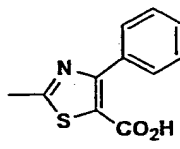
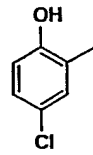
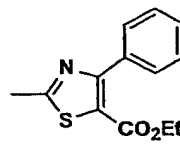
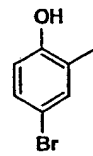
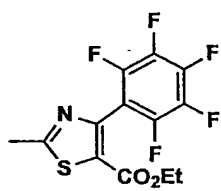
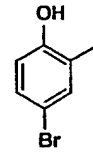
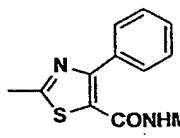
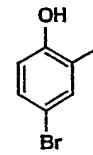
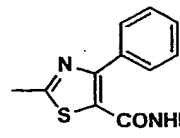
174		
175		
176		
177		
178		
179		
180		
181		

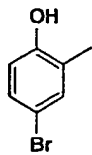
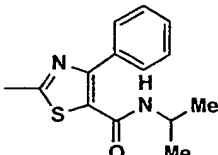
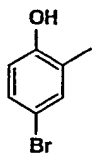
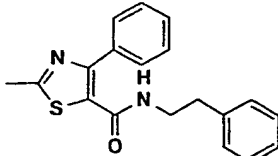
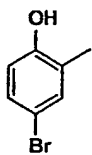
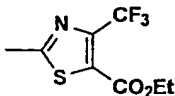
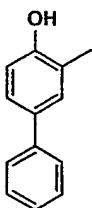
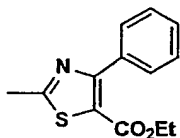
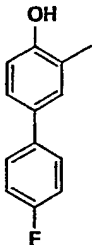
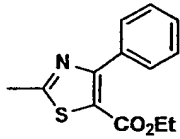
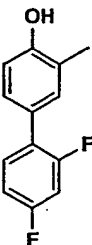
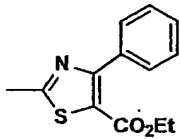
182		
183		
184		
185		
186		
187		
188		
189		

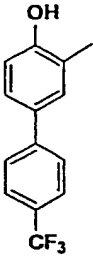
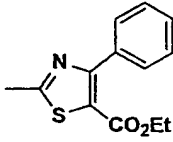
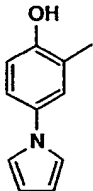
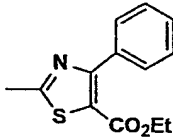
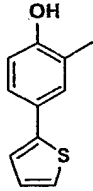
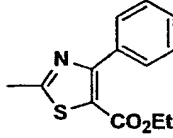
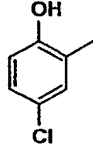
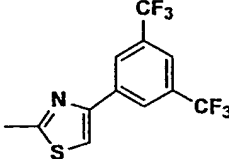
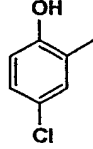
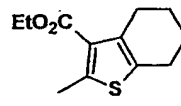
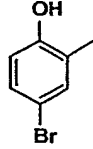
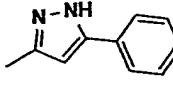
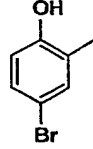
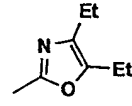
190		
191		
192		
193		
194		
195		
196		
197		
198		

199		
200		
201		
202		
203		
204		
205		

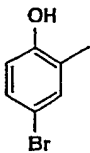
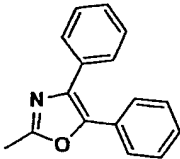
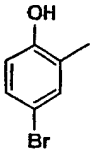
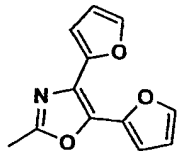
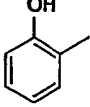
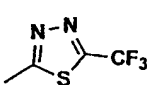
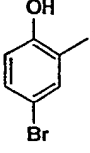
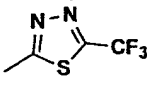
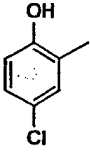

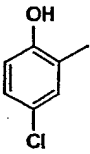
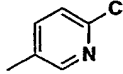
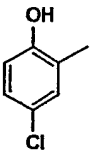
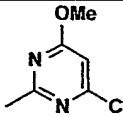
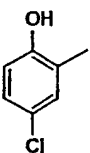
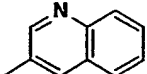
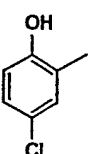
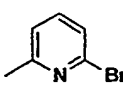
206		
207		
208		
209		
210		
211		
212		
213		

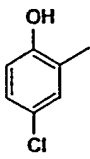

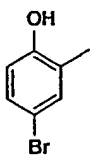
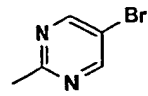
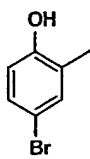
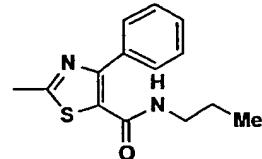
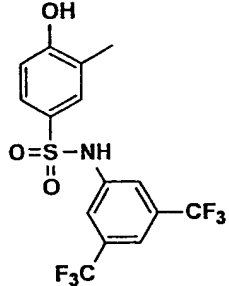
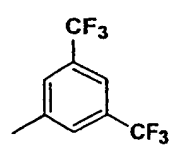
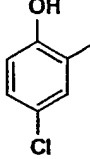
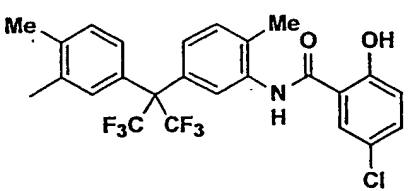
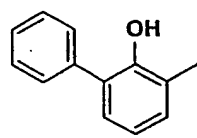
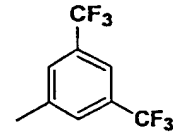
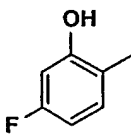
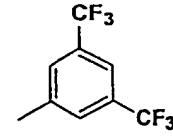
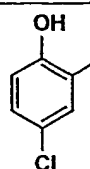
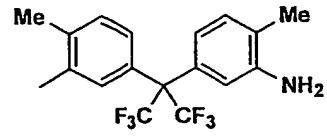
2 1 4		
2 1 5		
2 1 6		
2 1 7		
2 1 8		
2 1 9		
2 2 0		
2 2 1		

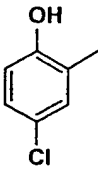
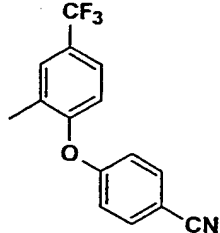
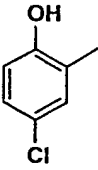
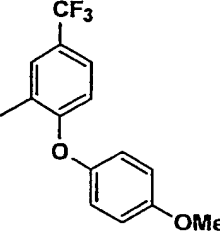
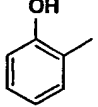
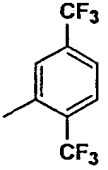
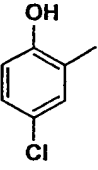
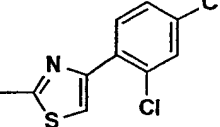
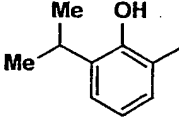
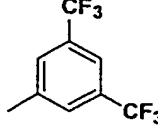
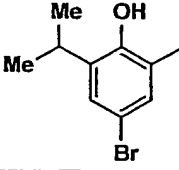
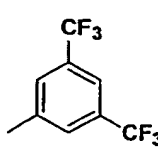
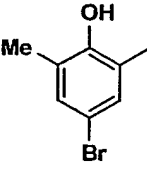
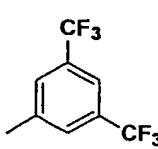
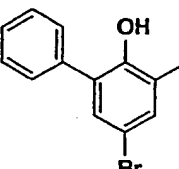
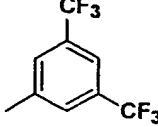
2 2 2		
2 2 3		
2 2 4		
2 2 5		
2 2 6		
2 2 7		

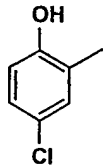
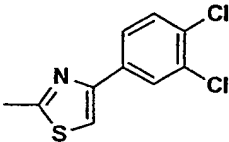
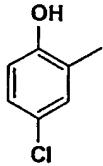
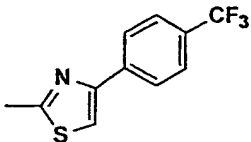
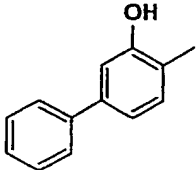
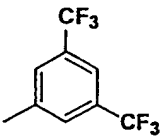
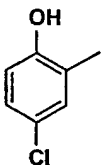
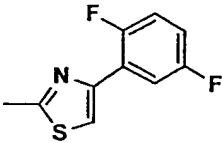
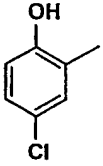
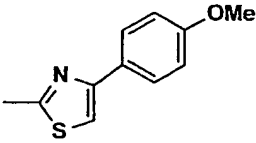
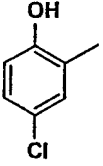
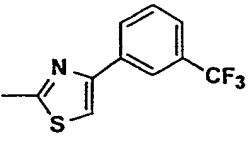
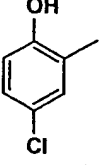
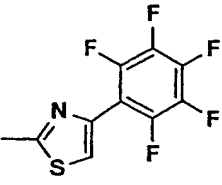
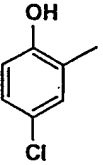
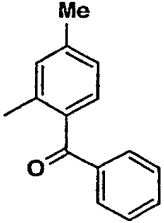
2 2 8		
2 2 9		
2 3 0		
2 3 1		
2 3 2		
2 3 3		
2 3 4		

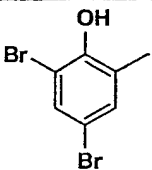
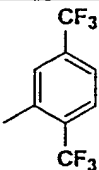


2 3 5		
2 3 6		
2 3 7		
2 3 8		
2 3 9		
2 4 0		
2 4 1		
2 4 2		
2 4 3		

2 4 4		
2 4 5		
2 4 6		
2 4 7		
2 4 8		
2 4 9		
2 5 0		
2 5 1		

2 5 2		
2 5 3		
2 5 4		
2 5 5		
2 5 6		
2 5 7		
2 5 8		
2 5 9		

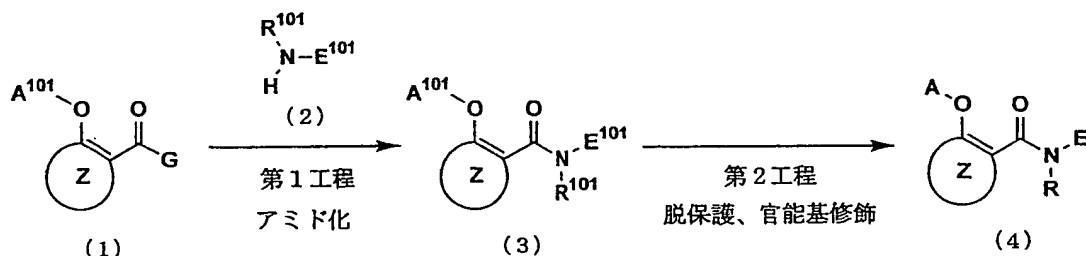
2 6 0		
2 6 1		
2 6 2		
2 6 3		
2 6 4		
2 6 5		
2 6 6		
2 6 7		

2 6 8	 <chem>Cc1cc(Br)c(O)c(Br)c1</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)c1</chem>
-------	--	--

9

一般式 (I) で表される化合物は、例えば、以下の反応工程式に示した方法によって製造することができる。

#### 反応工程式



(式中、A、環Z及びEは、一般式 (I) における定義と同意義であり、A<sup>101</sup>は水素原子又はヒドロキシ基の保護基 (好ましくは、メチル基等のアルキル基；ベンジル基等のアラルキル基；アセチル基；メトキシメチル基等のアルコキシアルキル基；トリメチルシリル基等の置換シリル基) を表し、R及びR<sup>101</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基等を表し、E<sup>101</sup>は、一般式 (I) の定義におけるE又はEの前駆体を表し、Gはヒドロキシ基、ハロゲン原子 (好ましくは、塩素原子)、炭化水素-オキシ基 (好ましくは、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリールーオキシ基)、アシル-オキシ基、イミド-オキシ基等を表す)

#### (第1工程)

カルボン酸誘導体 (1) とアミン (2) とを脱水縮合させることにより、アミド (3) 製造することができる。この反応は、酸ハロゲン化剤又は脱水縮合剤の存在下、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中 0℃～180℃の反応温度で行われる。

この反応は、酸ハロゲン化剤又は脱水縮合剤の存在下、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中 0℃～180℃の反応温度で行われる。

酸ハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、臭化チオニル、塩化スルフリル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リンなどを挙げることができ、A<sup>101</sup>が水素原子の場合には三塩化リンが、A<sup>101</sup>がアセチル基等の場合にはオキシ塩化リンが好ましい。脱水縮合剤としては、例えば、N, N'-ジシクロヘキシル

カルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジドなどを挙げる事ができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非プロトン性溶媒としてはジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、モノクロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどを挙げる事ができ、酸ハロゲン化剤の存在下に反応を行う場合には、特に、トルエン、モノクロロベンゼン、o-ジクロロベンゼンが好ましい。

また、例えば、「ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)」, (米国), 1998年, 第41巻, 第16号, p. 2939-2945に記載の方法及びこれらに準じた方法により、予めカルボン酸から酸塩化物を製造、単離し、次いでE<sup>101</sup>を有するアミンと反応させることにより目的とするアミドを製造することもできる。

Gがヒドロキシ基である場合の好適な反応条件として、例えば、「アーキブ・デア・ファルマツィー (Archiv der Pharmazie)」, (ドイツ), 1998年, 第331巻, 第1号, p. 3-6.に記載された反応条件を用いることができる。

カルボン酸誘導体(1)及びアミン(2)の種類は特に限定されず、文献公知の製造方法を適宜参照しつつ新規に合成するか、あるいは市販の試薬を入手して上記反応に用いることができる。

#### (第2工程)

アミド(3)が保護基を有する場合及び/又は官能基修飾に有利な置換基(例えば、アミノ基及びその保護体若しくは前駆体;カルボキシ基及びその保護体若しくは前駆体;ヒドロキシ基及びその保護体若しくは前駆体など)を有する場合、この工程で脱保護反応及び/又は官能基修飾反応を行うことにより最終目的物である化合物(4)を製造することができる。該反応は、種々の公知の方法を用い

ることができ、脱保護反応及び官能基修飾反応としては、例えば、セオドラ・W・グリーン (Theodora W. Green), ピーター・G・M・ブツツ (Peter G. M. Wuts) 編「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシズ (Protective Groups in Organic Syntheses)」, (米国), 第3版, ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク (John Wiley & Sons, Inc.), 1999年4月; 「ハンドブック・オブ・リエージェンツ・フォー・オーガニック・シンセシス (Handbook of Reagents for Organic Synthesis)」, (米国), 全4巻, ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク (John Wiley & Sons, Inc.), 1999年6月, 等に記載の方法を; 官能基修飾反応としては、例えば、リチャード・F・ヘック (Richard F. Heck) 著「パラジウム・リエージェンツ・イン・オーガニック・シンセシス (Palladium Reagents in Organic Syntheses)」, (米国), アカデミック・プレス (Academic Press), 1985年; 辻二郎 (J. Tsuji) 著「パラジウム・リエージェンツ・アンド・カタリスト: イノベーションズ・イン・オーガニック・シンセシス (Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis)」, (米国), ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク (John Wiley & Sons, Inc.), 1999年, 等に記載の方法を用いることができる。

以上のような方法で製造された一般式 (I) で表される化合物は、当業者に周知の方法、例えば、抽出、沈殿、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、懸濁洗浄、再結晶などにより、単離、精製することができる。また、本発明化合物の薬理学的に許容される塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物も、それぞれ当業者に周知の方法で製造することができる。

本明細書の実施例には、一般式 (I) に包含される代表的化合物の製造方法が具体的に説明されている。従って、当業者は、上記の一般的な製造方法の説明及び実施例の具体的製造方法の説明を参照しつつ、適宜の反応原料、反応試薬、反応条件を選択し、必要に応じてこれらの方法に適宜の修飾ないし改変を加えることによって、一般式 (I) に包含される化合物をいずれも製造可能である。

一般式 (I) で示される化合物はNF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬の有効



成分として有用である。上記の医薬は、NF- $\kappa$ Bの活性化阻害に基づいて、腫瘍壊死因子(TNF)、インターロイキン-1、インターロイキン-2、インターロイキン-6、インターロイキン-8、顆粒球コロニー刺激因子、インターフェロン $\beta$ 、細胞接着因子であるICAM-1やVCAM-1及びELAM-1、ニトリックオキシド合成酵素、主要組織適合抗原系クラスI、主要組織適合抗原系クラスII、 $\beta$ 2-ミクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイドA、アンジオテンシノーゲン、補体B、補体C4、c-myc、HIVの遺伝子由来の転写産物、HTLV-1の遺伝子由来の転写産物、シミアンウイルス40の遺伝子由来の転写産物、サイトメガロウイルスの遺伝子由来の転写産物、及びアデノウイルスの遺伝子由来の転写産物からなる群より選ばれる1又は2以上の物質の遺伝子の発現を抑制することができる。従って、上記の医薬は、NF- $\kappa$ B活性化に起因する疾患及び炎症性サイトカイン産生過剰に起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

より具体的には、本発明の医薬は、次に示すようなNF- $\kappa$ Bの活性化及び／又は炎症性サイトカインが関与していると考えられる疾患、例えば慢性関節リウマチ、変形性関節症、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症、多発性筋炎、シェーグレン症候群、血管炎症候群、抗リン脂質抗体症候群、スティル病、ベーチェット病、結節性動脈周囲炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、活動性慢性肝炎、糸球体腎炎などの自己免疫疾患、慢性腎炎、慢性膵炎、痛風、アテローム硬化症、多発性硬化症、動脈硬化、血管内膜肥厚、乾癬、乾癬性関節炎、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、掻痒、花粉症等のアレルギー疾患、喘息、気管支炎、間質性肺炎、肉芽腫を伴う肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性肺血栓塞栓症、炎症性大腸炎、インスリン抵抗性、肥満症、糖尿病とそれに伴う合併症(腎症、網膜症、神経症、高インスリン血症、動脈硬化、高血圧、末梢血管閉塞等)、高脂血症、網膜症等の異常血管増殖を伴った疾患、肺炎、アルツハイマー症、脳脊髄炎、てんかん、急性肝炎、慢性肝炎、薬物中毒性肝障害、アルコール性肝炎、ウイルス性肝炎、黄疸、肝硬変、肝不全、心房粘液腫、キャッスルマン症候群、メサングウム増殖

性腎炎、腎臓癌、肺癌、肝癌、乳癌、子宮癌、膀胱癌、その他の固形癌、肉腫、骨肉腫、癌の転移浸潤、炎症性病巣の癌化、癌性悪液質、癌の転移、急性骨髄芽球性白血病等の白血病、多発性骨髄腫、リンネルトリンパ腫、悪性リンパ腫、癌の抗癌剤耐性化、ウイルス性肝炎および肝硬変等の病巣の癌化、大腸ポリープからの癌化、脳腫瘍、神経腫瘍、サルコイドーシス、エンドトキシンショック、敗血症、サイトメガロウイルス性肺炎、サイトメガロウイルス性網膜症、アデノウイルス性感冒、アデノウイルス性プール熱、アデノウイルス性眼炎、結膜炎、エイズ、ぶどう膜炎、歯周病、その他バクテリア・ウイルス・真菌等感染によって惹起される疾患または合併症、全身炎症症候群等の外科手術後の合併症、経皮的経管的冠状動脈形成術後の再狭窄、虚血再灌流障害等の血管閉塞開通後の再灌流障害、心臓または肝臓または腎臓等の臓器移植後拒絶反応及び再灌流障害、掻痒、脱毛症、食欲不振、倦怠感、慢性疲労症候群などの疾患の予防及び／又は治療に有用である。また、炎症性サイトカインならびにNF- $\kappa$ Bが破骨細胞の分化と活性化に関与していることから、本発明の医薬は、骨粗鬆症、骨癌性疼痛等の代謝性骨疾患などの予防及び／又は治療にも有用である。移植前臓器保存時の臓器の劣化を防ぐ用途にも利用可能である。

本発明の化合物番号4の化合物は、ラットThy-1腎炎モデルにおいて、15 mg/kg以下の腹腔内投与で腎保護作用を示し、ラット腸管虚血再灌流惹起性肝障害モデルにおいて、10 mg/kgの腹腔内投与で血中のエンドトキシンレベル及びTNF $\alpha$ の濃度を低下させるとともに肝障害も有意に抑制したことから、免疫性疾患、虚血性再灌流によって直接的及び／又は間接的に生じる臓器障害、エンドトキシン及び／又はTNF $\alpha$ による臓器障害の予防及び／又は治療について有用であることが動物実験により示唆されている。

また、豚心臓由来のミオグロビン免疫にによるラット心筋炎モデルにおいても、本発明の化合物（化合物番号4）が、10 mg/kgの腹腔内投与で心筋炎の発症を有意に抑制したことから、細菌やウイルスによる感染等の何らかの原因により起こる心筋炎及び／又は筋炎の他、自己免疫疾患等の免疫異常による心筋炎及び

／又は筋炎の予防及び／又は治療について有用であることが動物実験により示唆されている。

更に本発明の化合物が、冠状動脈血管平滑筋細胞の増殖刺激下での細胞増殖を抑制すること、また化合物番号4の化合物が、10mg/kgの腹腔内投与で、マウスの動脈擦過再狭窄モデルで、血管内皮細胞および血管平滑筋細胞の増殖を有意に抑制したことにより、PTCA後やステント留置後の再狭窄の防止、動脈硬化の予防及び／又は治療に有用であることが示唆される。

また、リウマチ患者由来滑膜繊維芽細胞を用いたTNF $\alpha$ 刺激によるインターロイキン-6 (IL-6)、インターロイキン-8 (IL-8)、PGE<sub>2</sub>産生抑制試験において、化合物番号83、88、90及び135の化合物、特に化合物番号83の化合物が、TNF $\alpha$ 刺激下でのIL-6、IL-8及びPGE<sub>2</sub>の産生を特に強力に抑制することから、本発明の化合物、特に、一般式(I)において、Eが2,5-ジ置換フェニル基である化合物、更に好適には、2,5-ジ置換フェニル基(該置換基の少なくとも1個はトリフルオロフェニル基である)である化合物、最も好適には、2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基である化合物が、炎症性メディエーター、とりわけ、IL-6及び／又はIL-8及び／又はPGE<sub>2</sub>が関与する疾患の予防及び／又は治療に特に有用であることが示唆される。

また、いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、一般式(I)で示される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質はIKK- $\beta$ またはMEKK-1阻害作用を有しており、IKK- $\beta$ またはMEKK-1に対する阻害作用を有する医薬の有効成分としても有用である。また、上記の物質はIKK- $\beta$ またはMEKK-1に類似のキナーゼに対する阻害作用も有していることから、IKK- $\beta$ またはMEKK-1に構造類似のキナーゼに対する阻害作用を有する医薬の有効成分としても有用である。本明細書においてIKK- $\beta$ またはMEKK-1という場合には、天然由来のIKK- $\beta$ またはMEKK-1のほか、遺伝子組み換えなどの手

法により作出されたアミノ酸改変体であって、天然由来の IKK- $\beta$  または MEKK-1 と実質的に同一の生物学的機能を有する蛋白質も含まれる。また、IKK- $\beta$  または MEKK-1 に構造類似のキナーゼとは、例えば IKK- $\beta$  または MEKK-1 のリガンド結合部位と類似のリガンド結合部位を有するキナーゼを包含する。

従って、本発明の医薬は、IKK- $\beta$  及び／又は MEKK-1、あるいはそれらに構造類似のキナーゼを阻害することにより、腫瘍壊死因子 (TNF)、インターロイキン-1、インターロイキン-2、インターロイキン-6、インターロイキン-8、顆粒球コロニー刺激因子、インターフェロン $\beta$ 、細胞接着因子である ICAM-1 や VCAM-1 及び ELAM-1、ニトリックオキシド合成酵素、主要組織適合抗原系クラス I、主要組織適合抗原系クラス II、 $\beta$ 2-ミクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイド A、アンジオテンシノーゲン、補体 B、補体 C4、c-myc、HIV の遺伝子由来の転写産物、HTLV-1 の遺伝子由来の転写産物、シミアンウイルス 40 の遺伝子由来の転写産物、サイトメガロウイルスの遺伝子由来の転写産物、及びアデノウイルスの遺伝子由来の転写産物からなる群より選ばれる 1 又は 2 以上の物質の遺伝子の発現抑制を惹起する。従って、本発明の医薬は、IKK- $\beta$  及び／又は MEKK-1、あるいはそれらに構造類似のキナーゼを阻害するための医薬として、NF- $\kappa$ B 活性化に起因する疾患及び炎症性サイトカイン産生過剰に起因する疾患の予防及び／又は治療などの目的で有いることもできる。

本発明の医薬の有効成分としては、一般式 (I) で表される化合物及び薬理学的に許容されるそれらの塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の 1 種又は 2 種以上を用いることができる。本発明の医薬としては上記の物質自体を用いてもよいが、好適には、本発明の医薬は有効成分である上記の物質と 1 又は 2 以上の薬学的に許容される製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で提供される。上記医薬組成物において、製剤用添加物に対する有効成分の割合は、1 重量% から 90 重量% 程度である。

本発明の医薬は、例えば、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、又は液剤などの経口投与用の医薬組成物として投与してもよいし、静脈内投与、筋肉内投与、若しくは皮下投与用の注射剤、点滴剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、点耳剤、点眼剤、吸入剤などの非経口投与用の医薬組成物として投与することもできる。粉末の形態の医薬組成物として調製された製剤を用時に溶解して注射剤又は点滴剤として使用してもよい。医薬用組成物の製造には、固体又は液体の製剤用添加物を用いることができる。製剤用添加物は有機又は無機のいずれであってもよい。すなわち、経口用固形製剤を製造する場合は、主薬に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などの形態の製剤を調製することができる。用いられる賦形剤としては、例えば、乳糖、蔗糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、デンプン、タルク、ソルビット、結晶セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム、二酸化ケイ素などを挙げることができる。結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどを挙げることができる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化直植物油などを挙げることができる。着色剤としては、通常医薬品に添加することが許可されているものであればいずれも使用することができる。矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末などを使用することができる。これらの錠剤、顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングを付することができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤等を添加することができる。

経口投与のための液体製剤、例えば、乳剤、シロップ剤、懸濁剤、液剤の製造には、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水又は植物油を用いることがで

きる。この製剤には、不活性な希釈剤以外に、補助剤、例えば湿潤剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤又は保存剤を配合することができる。液体製剤を調製した後、ゼラチンのような吸収されうる物質のカプセル中に充填してもよい。非経口投与用の製剤、例えば注射剤又は坐剤等の製造に用いられる溶剤又は懸濁剤としては、例えば、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチンを挙げることができる。坐剤の製造に用いられる基剤としては、例えば、カカオ脂、乳化カカオ脂、ラウリン脂、ウィテップゾールを挙げることができる。製剤の調製方法は特に限定されず、当業界で汎用されている方法はいずれも利用可能である。

注射剤の形態にする場合には、担体として、例えば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、乳酸ナトリウム、硫酸及び水酸化ナトリウム等の希釈剤；クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム及びリン酸ナトリウム等のpH調整剤及び緩衝剤；ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸及びチオ乳酸等の安定化剤等が使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するために十分な量の食塩、ブドウ糖、マンニトール又はグリセリンを製剤中に配合してもよく、通常の溶解補助剤、無痛化剤又は局所麻酔剤等を使用することもできる。

軟膏剤、例えば、ペースト、クリーム及びゲルの形態にする場合には、通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤及び保存剤等を必要に応じて配合することができ、常法により成分を混合して製剤化することができる。基剤としては、例えば、白色ワセリン、ポリエチレン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン及びベントナイト等を使用することができる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等を使用することができる。貼付剤の形態にする場合には、通常の支持体に上記軟膏、クリーム、ゲル又はペースト等を常法により塗布することができる。支持体としては、綿、スフ及び化学繊維からなる織布又は不織布；軟質塩化ビニル、ポリエチレン及びポリウレタン等のフィルム又は発泡体シートを

好適に使用できる。

本発明の医薬の投与量は特に限定されないが、経口投与の場合には、成人一日あたり有効成分である上記物質の重量として通常0.01～5,000mgである。この投与量を患者の年齢、病態、症状に応じて適宜増減することが好ましい。前記一日量は一日に一回、又は適当な間隔をおいて一日に2～3回に分けて投与してもよいし、数日おきに間歇投与してもよい。注射剤として用いる場合には、成人一日あたり有効成分である上記物質の重量として0.001～100mg程度である。

#### 実施例

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。実施例中、化合物番号は上記の表において示した化合物の番号と対応させてある。また、本実施例中には、市販の試薬を購入しそのまま試験に供した化合物が含まれる。そのような化合物については、試薬の販売元及びカタログに記載されているコード番号を示す。

##### 例1：化合物番号1の化合物の製造

O-アセチルサリチロイルクロリド (345mg, 1.7mmol) のベンゼン (10mL) 溶液に、氷冷、アルゴン雰囲気下、3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (500mg, 2.2mmol)、ピリジン (0.5mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製して、標題化合物の白色固体 (570mg, 84.2%) を得た。

mp 124-125°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.36 (3H, s), 7.19 (1H, d,  $J=8.0$ , 1.2Hz), 7.39 (1H, td,  $J=7.6$ , 1.2Hz),

7. 57 (1H, d d d,  $J=8.0$ , 7. 6, 1. 6 Hz), 7. 65 (1H, s), 7. 83 (1H, d d,  $J=8.0$ , 1. 6 Hz), 8. 11 (2H, s), 8. 31 (1H, s).

例2：化合物番号2の化合物の製造

2-アセトキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号1; 100 mg, 0. 25 mmol)のエタノール(5 mL)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(0. 5 mL, 1 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体(40 mg, 45. 1%)を得た。

mp 179-180°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6. 96-7. 02 (2H, m), 7. 45 (1H, d d d,  $J=8.0$ , 7. 2, 1. 6 Hz), 7. 81 (1H, s), 7. 87 (1H, d d,  $J=8.0$ , 1. 6 Hz), 8. 46 (2H, s), 10. 80 (1H, s), 11. 26 (1H, s).

例3：化合物番号3の化合物の製造

5-フルオロサリチル酸(156 mg, 1 mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(229 mg, 1 mmol)、三塩化リン(44  $\mu\text{L}$ , 0. 5 mmol)、モノクロロベンゼン(5 mL)の混合物を、アルゴン雰囲気下、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチル(50 mL)で希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=6：1)で精製して、標題化合物の白色固体(215 mg, 58. 7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7. 04 (1H, d d d,  $J=9.0$ , 4. 5, 1. 2 Hz), 7. 30-7. 37 (1H, m), 7. 66 (1H, d d d,



$J = 9.0, 3.3, 1.2 \text{ Hz}$ ),  $7.84$  (1H, s),  $8.46$  (2H, s),  $10.85$  (1H, s),  $11.21$  (1H, br s).

以下の実施例において例3の方法が引用されている場合、酸ハロゲン化剤としては、三塩化リンを用いた。また、反応溶媒としては、モノクロロベンゼン、トルエン等の溶媒を用いた。

#### 例4：化合物番号4の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：85.5%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$   $7.05$  (1H, d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ),  $7.49$  (1H, dd,  $J = 8.7, 2.7 \text{ Hz}$ ),  $7.85$  (1H, s),  $7.87$  (1H, d,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ ),  $8.45$  (2H, s),  $10.85$  (1H, s),  $11.39$  (1H, s).

#### 例5：化合物番号5の化合物の製造

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号4;  $1.51 \text{ g}$ ,  $3 \text{ mmol}$ )、ピリジン( $285 \text{ mg}$ ,  $3.6 \text{ mmol}$ )のテトラヒドロフラン( $6 \text{ mL}$ )溶液に、氷冷下、アセチルクロリド( $234 \text{ mg}$ ,  $3.3 \text{ mmol}$ )を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去て得られた残渣に2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体( $1.06 \text{ g}$ ,  $83.0\%$ )を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$   $2.22$  (3H, s),  $7.35$  (1H, d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ ),  $7.71$  (1H, dd,  $J = 8.7, 2.7 \text{ Hz}$ ),  $7.85$  (1H, s),  $7.88$  (1H, d,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ ),  $8.37$  (2H, s),  $11.05$  (1H, br s).

以下の実施例において例5の方法が引用されている場合、塩基としては、ピリジ

ン、トリエチルアミン等の有機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ベンゼン等の溶媒を用いた。

#### 例6：化合物番号6の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：88. 5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6. 98 (1H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 7. 59 (1H, dd,  $J=8. 8, 2. 8\text{ Hz}$ ), 7. 83 (1H, s), 7. 98 (1H, d,  $J=2. 8\text{ Hz}$ ), 8. 43 (2H, s), 10. 82 (1H, s), 11. 37 (1H, s).

この化合物は、下記製造法によっても得ることができた。

2-アセトキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)]ベンズアミド(化合物番号1; 100mg, 0. 25mmol)の四塩化炭素(8mL)溶液に、鉄粉(30mg, 0. 54mmol)、臭素(0. 02mL, 0. 39mmol)を添加し、次いで50℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、 $\text{NaHSO}_4$ 水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で精製して、標題化合物の白色固体(600mg, 54. 9%)を得た。

#### 例7：化合物番号7の化合物の製造

原料として、5-ヨードサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：62. 2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6. 86 (1H, d,  $J=8. 4\text{ Hz}$ ), 7. 74 (1H, dd,  $J=8. 7, 2. 4\text{ Hz}$ ), 7. 84 (1H, s), 8. 13 (1H, d,  $J=2. 1\text{ Hz}$ ), 8. 84 (2H, s), 10. 82 (1H, s), 11. 41 (1H, s).

## 例8：化合物番号8の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：57.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.18 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 8.31 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 8.45 (2H, s), 8.70 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 11.12 (1H, s).

## 例9：化合物番号9の化合物の製造

## (1) 2-ベンジルオキシ-5-ホルミル安息香酸ベンジルエステル

5-ホルミルサリチル酸(4.98 g, 30 mmol)、ベンジルブロミド(15.39 g, 90 mmol)、炭酸カリウム(16.59 g, 120 mmol)、メチルエチルケトン(350 mL)の混合物を8時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣に2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $n$ -ヘキサン：酢酸エチル=3:1)で精製、イソプロピルエーテルで加熱還流下懸濁洗浄して、標題化合物の白色固体(5.98 g, 57.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.27 (2H, s), 5.37 (2H, s), 7.15 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.26-7.46 (10H, m), 7.99 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 9.91 (1H, s).

## (2) 2-ベンジルオキシ-5-シアノ安息香酸ベンジルエステル

2-ベンジルオキシ-5-ホルミル安息香酸ベンジルエステル(693 mg, 2 mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン(167 mg, 2.4 mmol)、 $N$ -メチルピロリドン(3 mL)の混合物を115°Cで4時間攪拌した。反応混合物を冷却後、2規定塩酸(5 mL)、水(30 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を2規定水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテルで加熱還流下懸濁洗浄して、標題化合物の白色固体 (527 mg, 76.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.23 (2H, s), 5.35 (2H, s), 7.08 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.33–7.43 (10H, m), 7.70 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

(3) 5-シアノサリチル酸

2-ベンジルオキシ-5-シアノ安息香酸ベンジルエステル (446 mg, 1.3 mmol), 5%パラジウム-炭素 (45 mg) にエタノール (10 mL)、テトラヒドロフラン (10 mL) を加え、室温で2時間水素添加した。不溶物を濾別後、溶媒を減圧留去して、標題化合物の白色固体 (212 mg, 100.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.02 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ).

(4) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-シアノ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号9)

原料として、5-シアノサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 16.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.15 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.86 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.43 (2H, s), 10.93 (1H, s), 12.00 (1H, br s).

例10: 化合物番号10の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)

アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：54.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.92 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, dd,  $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.80 (1H, s), 11.14 (1H, s).

例11：化合物番号11の化合物の製造

(1) 5-[(1, 1-ジメチル) エチル] サリチル酸

5-[(1, 1-ジメチル) エチル] -2-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.15 g, 12.1 mmol) の1, 4-ジオキサン (100 mL)、水 (40 mL) 溶液に、スルファミン酸 (1.76 g, 18.1 mmol)、リン酸一ナトリウム (7.33 g, 47 mmol) を加えた。この混合物に、氷冷下、亜塩素酸ナトリウム (1.76 g, 15.5 mmol) の水溶液 (10 mL) を滴下し、1時間攪拌した。次いでこの混合物に、亜硫酸ナトリウム (1.80 g, 14.3 mmol) を加え、30分間攪拌した。反応混合物に濃塩酸を加えpHを1とした。1, 4-ジオキサンを減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉末 (1.81 g, 77.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.26 (9H, s), 6.90 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.07 (1H, brs).

(2) N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-[(1, 1-ジメチル) エチル] -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号11)

原料として、5-[(1, 1-ジメチル) エチル] サリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：53.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.30 (9H, s), 6.96 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 8.46 (2H, s), 10.80 (1H, s) 11.12 (1H, s).

例12：化合物番号12の化合物の製造

(1) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸 メチルエステル

5-アセチルサリチル酸 メチルエステル (13.59 g, 70 mmol)、ベンジルブロミド (17.96 g, 105 mmol)、炭酸カリウム (19.35 g, 140 mmol)、メチルエチルケトン (350 mL) の混合物を8時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (14.20 g, 71.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.58 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.26-7.43 (3H, m), 7.47-7.50 (2H, m), 8.07 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

(2) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸

5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸 メチルエステル (5.69 g, 20 mmol) のメタノール/テトラヒドロフラン (20 mL + 20 mL) 混合溶液に、2規定水酸化ナトリウム (11 mL) を加え、8時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に2規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテルで洗浄して、標題化合物の白色固体 (4.92 g, 91.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.55 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.30–7.43 (4H, m), 7.49–7.52 (2H, m), 8.09 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

(3) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸 (4.87 g, 18 mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (4.54 g, 19.8 mmol)、ピリジン (5.70 g, 72 mmol) のテトラヒドロフラン/ジクロロメタン (7 mL + 36 mL) 混合溶液に、氷冷下、オキシ塩化リン (1.85 mL, 19.8 mmol) を加え、次いで室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に1規定塩酸 (100 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $n$ -ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1  $\rightarrow$  2 : 1) で精製して、標題化合物の微黄緑色固体 (5.47 g, 63.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.57 (3H, s), 7.11 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 8.05 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s), 10.96 (1H, s), 11.97 (1H, brs).

以下の実施例において例12(3)の製造法が引用されている場合、酸ハロゲン化剤としては、オキシ塩化リンを用いた。塩基としては、ピリジンを用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

(4) 5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号12)

5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (602 mg, 1.25 mmol)、5%パラジウム炭素

(60 mg) にエタノール (6 mL)、テトラヒドロフラン (72 mL) を加え、水素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。不溶物を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を *n*-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (230 mg, 47.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.59 (3H, s), 5.35 (2H, s), 7.32–7.36 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.52–7.55 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.16 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.31 (2H, s), 10.89 (1H, s).

#### 例13: 化合物番号13の化合物の製造

5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号12; 50.5 mg, 0.13 mmol) のエタノール (2 mL) 懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム (23.6 mg, 0.62 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテル/*n*-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉末 (39.7 mg, 78.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.34 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 4.71 (1H, q,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 5.18 (1H, br s), 6.97 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.48 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.32 (1H, s).

#### 例14: 化合物番号14の化合物の製造

5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号12; 100.0 mg, 0.26 mmol) のエタノール (3 mL) 溶液に、ピリジン (45  $\mu\text{L}$ , 0.56 mmol)、*O*-



メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (25.8 mg, 0.31 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製して、標題化合物の白色結晶 (102.1 mg, 95.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.19 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.05 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 8.09 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.48 (1H, s).

#### 例 15 : 化合物番号 15 の化合物の製造

原料として、5-アセチル-N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 12)、及び O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて例 14 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 79.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.24 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.04 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.29-7.47 (5H, m), 7.76 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.46 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.47 (1H, s).

#### 例 16 : 化合物番号 16 の化合物の製造

(1) 5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸マロニトリル (132 mg, 2 mmol) のエタノール (6 mL) 溶液に、5-ホルミルサリチル酸 (332 mg, 2 mmol) を加え、氷冷下、ベンジルアミン (0.1 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。析出した黄色結晶を濾取、エタノールから再結晶して、標題化合物の淡黄色固体 (139.9 mg, 32.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.12 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, s), 8.50 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号16)  
原料として、5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 9.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.13 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 8.04 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, s), 8.38 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.43 (2H, s), 11.43 (1H, s).

例17: 化合物番号17の化合物の製造

(1) 5-[(2-シアノ-2-メトキシカルボニル)エテン-1-イル]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-ホルミルサリチル酸 (332 mg, 2 mmol)、シアノ酢酸メチルエステル (198 mg, 2 mmol)、酢酸 (6 mL)、トリエチルアミン (0.2 mL) の混合物を5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、析出した結晶を濾取、n-ヘキサンから再結晶して、標題化合物の淡黄色固体 (327.7 mg, 66.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.85 (3H, s), 7.15 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

(2) 3-({N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-ヒドロキシフェニル)-2-シアノアクリル酸メチルエステル (化合物番号17)

原料として、5-[(2-シアノ-2-メトキシカルボニル)エテン-1-イル]-2-ヒドロキシ安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た

収率 66.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.85 (3H, s), 7.19 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 8.20 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, s), 8.45 (2H, s), 8.50 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 11.00 (1H, s), 11.03 (1H, s).

例18: 化合物番号18の化合物の製造

3-({N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-ヒドロキシフェニル)-2-シアノアクリル酸メチルエステル(化合物番号17; 50mg, 0.11mmol)のエタノール(5mL)溶液に、2規定水酸化ナトリウム(0.11mL, 0.22mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の淡黄色固体(13.5mg, 30.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.12 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 7.94 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.45 (2H, s), 9.87 (1H, s), 11.41 (1H, s).

例19: 化合物番号19の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号7; 475mg, 1mmol)、スチレン(130mg, 1.25mmol)、酢酸パラジウム(4.5mg, 0.02mmol)、トリス(オルト-トリル)ホスフィン(12.2mg, 0.04mmol)、ジイソプロピルアミン(388mg, 3mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2

mL) の混合物を 8 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:イソプロピルエーテル=2:1→1:1) で精製して、標題化合物の淡黄色固体 (173 mg, 38.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.20–7.29 (3H, m), 7.38 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1$  Hz), 7.86 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.49 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.33 (1H, br s).

例 20: 化合物番号 20 の化合物の製造

N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド (化合物番号 7; 950 mg, 2 mmol)、トリメチルシリルアセチレン (246 mg, 2.5 mmol)、トリエチルアミン (2 mL) の N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (23 mg, 0.02 mmol)、沃化第一銅 (4 mg, 0.02 mmol) を加え、40°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチル (100 mL) 及び 1 規定クエン酸 (100 mL) にあけて攪拌し、次いでセライト濾過した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=19:1) で精製、n-ヘキサンの中で結晶化して、標題化合物の白色結晶 (286 mg, 32.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.23 (9H, s), 7.00 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.54 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.46 (2H, s), 10.86 (1H, s), 11.69 (1H, s).

## 例 21 : 化合物番号 21 の化合物の製造

N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-[(トリメチルシリル) エチニル] ベンズアミド (化合物番号 20 ; 233 mg, 0.5 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム (1 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 2 規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をエタノール/水から再結晶して、標題化合物の灰白色結晶 (67 mg, 35.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4.11 (1H, s), 7.02 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1$  Hz), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.46 (2H, s), 8.46 (2H, s), 10.86 (1H, s), 11.62 (1H, s).

## 例 22 : 化合物番号 22 の化合物の製造

原料として、N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド (化合物番号 7)、及びフェニルアセチレンを用いて例 20 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 40.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.06 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.42-7.46 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1$  Hz), 7.86 (1H, s), 8.06 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.48 (2H, s), 10.94 (1H, s), 11.64 (1H, br s).

## 例 23 : 化合物番号 23 の化合物の製造

N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド (化合物番号 7 ; 200 mg, 0.42 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (3 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (16 mg, 0.0014 mmol) を添加し、

室温で5分間攪拌した。次いでジヒドロキシフェニルボラン (57 mg, 0.47 mmol)、1 mol/L炭酸ナトリウム水溶液 (1.3 mL) を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=6:1→3:1) で精製して、標題化合物の白色結晶 (109 mg, 61.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.12 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.33–7.38 (1H, m), 7.48 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.67–7.70 (2H, m), 7.79 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.49 (2H, s), 10.92 (1H, s), 11.41 (1H, s).

#### 例24: 化合物番号24の化合物の製造

原料として、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(フェニルエチニル)ベンズアミド(化合物番号22)を用いて例12(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 86.2%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.88 (4H, s), 6.93 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.15–7.34 (6H, m), 7.76 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.79 (1H, s), 11.15 (1H, s).

#### 例25: 化合物番号25の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.7%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  7.17 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ) 7.7

2-7.75 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.17 (2H, s), 8.35 (1H, s) 11.88 (1H, s).

[2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸:「ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレティン (Chemical & Pharmaceutical Bulletin)」, 1996年, 第44巻, 第4号, p. 734-745 参照]

例26: 化合物番号26の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(ペンタフルオロエチル)安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.19 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ) 7.70 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.17 (2H, s), 8.37 (1H, s), 11.92 (1H, s).

[2-ヒドロキシ-5-(ペンタフルオロエチル)安息香酸:「ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレティン (Chemical & Pharmaceutical Bulletin)」, 1996年, 第44巻, 第4号, p. 734-745 参照]

例27: 化合物番号27の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(ピロール-1-イル)安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 57.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.27 (2H, dd,  $J=2.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.29 (2H, dd,  $J=2.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.24 (1H, s).

例28: 化合物番号28の化合物の製造

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号7)、及び2-チオフェンボロン酸を用いて例23と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.08 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J=5.4, 3.6\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J=3.6, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=5.1, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, s), 8.08 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.48 (2H, s), 10.91 (1H, s), 11.38 (1H, s).

#### 例29：化合物番号29の化合物の製造

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号7)、及び3-チオフェンボロン酸を用いて例23と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：38.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.06 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, dd,  $J=4.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, dd,  $J=4.8, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.81-7.84 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.49 (2H, s), 10.90 (1H, s), 11.33 (1H, s).

#### 例30：化合物番号30の化合物の製造

(1) 2-ベンジルオキシ-5-(2-プロモアセチル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例12(3)の化合物; 4.81 g, 10 mmol)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に、フェニルトリメチルアンモニウムトリプロミド(3.75 g, 10 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反



応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を亜硫酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製、酢酸エチル/*n*-ヘキサンから再結晶して、標題化合物の白色固体（2.39 g, 42.7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4.91 (2H, s), 5.36 (2H, s), 7.32–7.35 (3H, m), 7.47 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.52–7.56 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.21 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.31 (2H, s), 10.91 (1H, s).

(2) 2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(2-メチルチアゾール4-イル)ベンズアミド

2-ベンジルオキシ-5-(2-プロモアセチル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (28.0 mg, 0.5 mmol)、チオアセタミド (41 mg, 0.55 mmol)、炭酸水素ナトリウム (50 mg, 0.60 mmol)、エタノール (15 mL) の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製して、標題化合物の白色固体 (181 mg, 67.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.72 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.33–7.36 (3H, m), 7.40 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.54–7.57 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.12 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.31 (2H, s), 10.86 (1H, s).

(3) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ

—5— (2-メチルチアゾール4-イル) ベンズアミド (化合物番号30)  
2-ベンジルオキシ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] —  
5— (2-メチルチアゾール4-イル) ベンズアミド (160 mg, 0.3 mmol)、10%パラジウム-炭素 (240 mg) にエタノール (10 mL) を加え、水素雰囲気下、3.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を減圧留去して、標題化合物の白色固体 (103.4 mg, 79.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.72 (3H, s), 7.08 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.01 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.50 (2H, s), 10.96 (1H, s), 11.40 (1H, s).

例31: 化合物番号31の化合物の製造

2-ベンジルオキシ-5- (2-ブロモアセチル) -N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (例12 (3) の化合物; 280 mg, 0.5 mmol)、2-アミノピリジン (51.8 mg, 0.55 mmol)、炭酸水素ナトリウム (50 mg, 0.6 mmol)、エタノール (10 mL) の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) で精製して、白色固体 (130.3 mg) を得た。次いでこの固体 (108 mg, 0.19 mmol) と10%パラジウム-炭素 (11 mg)、エタノール (8 mL)、酢酸エチル (8 mL) の混合物を、水素雰囲気下、7時間攪拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:3) で精製して、標題化合物の白色固体 (18.3 mg, 20.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.90 (1H, dt,  $J=6.6, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, m), 7.5

7 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.86 (1H, s), 8.04 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1$  Hz), 8.35 (1H, s), 8.48–8.56 (4H, m), 11.00 (1H, s), 11.41 (1H, s).

例32：化合物番号32の化合物の製造

(1) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヨード-2-メトキシメトキシベンズアミド

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号7; 4.75 g, 10 mmol)、クロロメチルメチルエーテル(1.14 ml, 15 mmol)、炭酸カリウム(2.76 g, 20 mmol)、アセトン(50 mL)の混合物を8時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1)で精製、n-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体(3.96 g, 76.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.38 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.12 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.81 (1H, s), 7.82 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.40 (2H, s), 10.87 (1H, s).

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシメトキシ-5-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヨード-2-メトキシメトキシベンズアミド(0.20 g, 0.39 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(8 ml)溶液に、トリ-n-ブチル(2-ピリジル)スズ(0.13 ml, 0.41 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(32.1 mg, 0.05 mmol)を加え、100℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチ

ル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1→1：1）で精製して、標題化合物の白色粉末（37.9mg, 20.8%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.64 (3H, s), 5.53 (2H, s), 7.23–7.28 (1H, m), 7.36 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.77–7.84 (2H, m), 8.20 (2H, s), 8.31 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.68–8.70 (1H, m), 8.83 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.12 (1H, s).

(3) *N*-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド (化合物番号32)

*N*-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシメトキシ-5-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド (37.9mg, 0.08mmol) にメタノール (3ml)、濃塩酸 (0.5ml) を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、標題化合物の白色粉末 (16.2mg, 47.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.13 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, ddd,  $J=7.5, 6.3, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.86–7.91 (2H, m), 7.97 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.50 (2H, s), 8.59 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.64–8.66 (1H, m), 10.97 (1H, s), 11.53 (1H, s).

例33：化合物番号33の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)

アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：56.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.77 (3H, s), 6.97 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.84 (1H, s), 10.91 (1H, s).

例34：化合物番号34の化合物の製造

(1) 5-アセチル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル

5-アセチルサリチル酸 メチルエステル (5.00 g, 25.7 mmol)、炭酸カリウム (7.10 g, 51.4 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) の混合物に、氷冷下、沃化メチル (2.5 mL, 40.1 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、塩酸で中和、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を懸濁洗浄 (イソプロピルエーテル/ $n$ -ヘキサン) して、標題化合物の白色結晶 (5.17 g, 96.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.59 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.04 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

(2) 5-イソブチル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル

5-アセチル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル (0.50 g, 2.40 mmol)、tert-ブトキシカリウム (0.81 g, 7.22 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) の混合物に、氷冷下、沃化メチル (0.5 mL, 8.03 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、塩酸で中和、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $n$ -ヘキサン：酢酸エチル=3:1 $\rightarrow$ 2:1) で精製して、標題化合物の薄黄色オイル (143.1 mg, 25.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.52 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.05 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

(3) 5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸

5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル (143.1 mg, 0.60 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム溶液 (1 mL) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、標題化合物の白色結晶 (134 mg, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.59 (1H, m), 4.15 (3H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.73 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ).

(4) 5-イソブチリル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシベンズアミド

原料として、5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 61.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.64 (1H, m), 4.20 (3H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 8.19 (2H, s), 8.22 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.88 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 9.98 (1H, s).

(5) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-イソブチリルベンズアミド (化合物番号34)

5-イソブチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシベンズアミド(143.4mg, 0.33mmol)、2, 4, 6-コリジン(3ml)、沃化リチウム(53.1mg, 0.40mmol)の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1)で精製し、酢酸エチル/イソプロピルエーテルで結晶化して、標題化合物の白色結晶(90.3mg, 65.3%)を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.12 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.66 (1H, m), 7.12 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.45 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s), 10.93 (1H, s), 11.95 (1H, br s).

#### 例35：化合物番号35の化合物の製造

原料として、4-ヒドロキシイソフタル酸-1-メチルエステル、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：91.5%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.85 (3H, s), 7.12 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 8.02 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.46-8.47 (3H, m), 10.96 (1H, s), 12.03 (1H, br s).

[4-ヒドロキシイソフタル酸-1-メチルエステル：「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサイエティー (Journal of the Chemical Society)」, (英国), 1956年, p. 3099-3107参照]

#### 例36：化合物番号36の化合物の製造

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシイソフ

タラミン酸 メチルエステル (化合物番号 35 ; 2.85 g, 7 mmol) のメタノール/テトラヒドロフラン (14 mL + 14 mL) 懸濁液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (14 mL) を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、2 規定塩酸 (20 mL) を加え、析出した固体を濾取、水洗、乾燥して、標題化合物の白色結晶 (2.68 g, 97.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.10 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.01 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s), 8.48 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.97 (1H, s), 11.98 (1H, br s).

以下の実施例において例 36 の方法が引用されている場合、塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

#### 例 37 : 化合物番号 37 の化合物の製造

4-ヒドロキシイソフタル酸 (182 mg, 1 mmol)、3,5-ビス (トリフルオロメチル) アニリン (687 mg, 3 mmol)、三塩化リン (87  $\mu\text{L}$ ; 1 mmol)、トルエン (10 mL) を用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物の白色結晶 (151 mg, 25.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.18 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.11 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.50 (2H, s), 8.54 (2H, s), 8.56 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.79 (1H, s), 10.99 (1H, s), 11.84 (1H, br s).

#### 例 38 : 化合物番号 38 の化合物の製造

(1) 4-ベンジルオキシ-N-[3,5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] イソフタラミン酸 メチルエステル

水素化ナトリウム (60%; 1.04 g, 26 mmol) の N, N-ジメチルホ



ホルムアミド (100 mL) 懸濁液に、氷冷下、N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ヒドロキシイソフタラミン酸 メチルエステル (化合物番号 35; 8. 15 g, 20 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。次いでベンジルブロミド (4. 45 g, 26 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液を加え、60℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶して、標題化合物の白色固体 (5. 38 g, 54. 1%) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3. 87 (3H, s), 5. 33 (2H, s), 7. 33-7. 36 (3H, m), 7. 46 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 53-7. 56 (2H, m), 7. 82 (1H, s), 8. 15 (1H, dd, J=8. 7, 2. 1 Hz), 8. 25 (1H, d, J=2. 1 Hz) 8. 28 (2H, s), 10. 87 (1H, s).

(2) 4-ベンジルオキシ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] イソフタラミン酸

原料として、4-ベンジルオキシ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] イソフタラミン酸 メチルエステルを用いて例36と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 79. 7%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5. 32 (2H, s), 7. 32-7. 34 (3H, m), 7. 43 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 52-7. 56 (2H, m), 7. 81 (1H, s), 8. 12 (1H, dd, J=8. 7, 2. 1 Hz), 8. 22 (1H, d, J=2. 1 Hz), 8. 28 (2H, s), 10. 85 (1H, s), 13. 81 (1H, br s).

(3) 4-ベンジルオキシ-N<sup>3</sup>- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチルイソフタルアミド

4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタルアミン酸(242 mg, 0.50 mmol)、ジメチルアミン塩酸塩(41 mg, 0.50 mmol)、トリエチルアミン(51 mg, 0.50 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(以下、WSC・HClと略す; 95 mg, 0.50 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を希塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:4)で精製して、標題化合物の白色固体(165 mg, 64.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.99 (6H, s) 5.29 (2H, s), 7.32-7.38 (4H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.80 (1H, s), 8.28 (2H, s), 10.83 (1H, s).

以下の実施例において例38(3)の方法が引用されている場合、塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

(4)  $\text{N}^3$ -[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-N $^1$ , N $^1$ -ジメチルイソフタルアミド(化合物番号38)

4-ベンジルオキシ-N $^3$ -[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N $^1$ , N $^1$ -ジメチルイソフタルアミド(141 mg, 0.28 mmol)、5%パラジウム-炭素(14 mg)、エタノール(5 mL)、酢酸エチル(5 mL)混合物を、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧留去して、標題化合物の白色固体(106 mg, 91.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.98 (6H, s), 7.02 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1$  Hz), 7.84 (1H, s), 7.95 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.46 (2H, s), 1

1. 10 (1H, br s), 11. 63 (1H, br s).

例39：化合物番号39の化合物の製造

(1) 2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド

原料として、4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸(例38(2)の化合物)、及びピペリジンを用いて例38(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：56. 4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1. 53-1. 70 (6H, m), 3. 44 (2H, br s), 3. 70 (2H, br s), 5. 26 (2H, s), 7. 24 (1H, d,  $J=8. 7\text{ Hz}$ ), 7. 26 (1H, s), 7. 52-7. 58 (5H, m), 7. 66 (2H, s), 7. 74 (1H, dd,  $J=8. 7, 2. 4\text{ Hz}$ ), 8. 37 (1H, d,  $J=2. 1\text{ Hz}$ ), 10. 27 (1H, s).

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド(化合物番号39)

原料として、2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミドを用いて例38(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：96. 3% 白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1. 51 (4H, br s), 1. 60-1. 65 (2H, m), 3. 47 (4H, br s), 7. 04 (1H, d,  $J=8. 4\text{ Hz}$ ), 7. 48 (1H, dd,  $J=8. 4, 2. 1\text{ Hz}$ ), 7. 85 (1H, s), 7. 92 (1H, d,  $J=2. 1\text{ Hz}$ ), 8. 46 (2H, s), 10. 99 (1H, s), 11. 64 (1H, br s).

例40：化合物番号40の化合物の製造

(1) 2-ベンジルオキシ-5-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

原料として、4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸(例38(2)の化合物)、及び4-ベンジルピペリジンをを用いて例38(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 76.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.18-1.38 (2H, m), 1.67 (1H, brs), 1.74 (1H, brs), 1.84-1.93 (1H, m), 2.60 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.83 (1H, brs), 3.10 (1H, brs), 3.78 (1H, brs), 4.59 (1H, brs), 5.34 (2H, s), 7.15-7.18 (3H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.40-7.46 (4H, m), 7.57-7.63 (3H, m), 7.65 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.96 (2H, s), 8.05 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ).

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド(化合物番号40)

原料として、2-ベンジルオキシ-5-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミドを用いて例38(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 54.3% 白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.08-1.22 (2H, m), 1.59-1.62 (2H, m), 1.77-1.80 (1H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.87 (2H, brs), 3.75 (1H, br), 4.39 (1H, br), 7.06 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.17-7.20 (3H, m), 7.28 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.65 (1H, s).

例41: 化合物番号41の化合物の製造

## (1) 2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸

メチル 2-メトキシ-5-スルファモイルベンゾエート (4.91 g, 20 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム溶液 (30 mL, 60 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、析出した固体を濾取して、標題化合物の白色固体 (4.55 g, 98.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.89 (3H, s), 7.30 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.32 (2H, s), 7.92 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 13.03 (1H, br).

## (2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド

原料として、2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例12(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 24.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.97 (3H, s), 7.38 (2H, s), 7.39 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.96 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.43 (2H, s), 10.87 (1H, s).

## (3) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルスルファモイル-2-メトキシベンズアミド

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド (442 mg, 1.0 mmol)、沃化メチル (710 mg, 5.0 mmol)、炭酸カリウム (415 mg, 3.0 mmol)、アセトニトリル (10 mL) の懸濁液を3時間加熱還流した。反応混合液を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-

ヘキサン／酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (207 mg, 4.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.62 (6H, s), 3.99 (3H, s), 7.45 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.91 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ) 8.43 (2H, s), 10.90 (1H, s).

(4) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルスルファモイル-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号41)

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルスルファモイル-2-メトキシベンズアミドを用いて例34(5)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.61 (6H, s), 7.20 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 8.14 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ) 8.45 (2H, s), 1.16 (1H, s), 12.15 (1H, br).

例42: 化合物番号42の化合物の製造

(1) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-(ピロール-1-スルホニル)ベンズアミド

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド (例41(2)の化合物; 442 mg, 1 mmol)、2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン (159 mg, 1.2 mmol)、酢酸 (5 mL) の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル= 3: 2) で精製して、標題化合物の白色固体 (436.5 mg, 88.6%) を

得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.96 (3H, s), 6.36 (2H, d d,  $J=2.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.37 (2H, d d,  $J=2.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 8.80 (1H, d d,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ) 8.18 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.38 (2H, s), 10.92 (1H, s).

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(ピロール-1-スルホニル)ベンズアミド (化合物番号42)

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-(ピロール-1-スルホニル)ベンズアミドを用いて例34(5)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 79.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6.36 (2H, d d,  $J=2.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.34 (2H, d d,  $J=2.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 7.99 (1H, d d,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ) 8.31 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.42 (2H, s), 10.98 (1H, s).

例43: 化合物番号43の化合物の製造

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド (化合物番号8) を用いて例38(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 98.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4.79 (2H, b r s), 6.76 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 6.76 (1H, s), 7.09 (1H, d d,  $J=2.1, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, s), 8.45 (2H, s), 10.30 (1H, b r), 10.84 (1H, s).

例44: 化合物番号44の化合物の製造

原料として、5-ジメチルアミノサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：28. 8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2. 85 (6H, s), 6. 92 (1H, d,  $J=9. 0\text{ Hz}$ ), 7. 01 (1H, dd,  $J=8. 7, 3. 0\text{ Hz}$ ), 7. 22 (1H, d,  $J=3. 0\text{ Hz}$ ), 7. 84 (1H, s), 8. 47 (2H, s), 10. 62 (1H, s), 10. 83 (1H, s).

#### 例45：化合物番号45の化合物の製造

アルゴン雰囲気下、5-アミノ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号43; 364mg, 1mmol)、ピリジン (95mg, 1. 2mmol)、テトラヒドロフラン (10mL) の混合物に、氷冷下、ベンゾイルクロリド (155mg, 1. 1mmol) を加え、1時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1) で精製して、標題化合物の白色固体 (121mg, 25. 7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7. 04 (1H, d,  $J=8. 7\text{ Hz}$ ), 7. 51-7. 62 (3H, m), 7. 81 (1H, dd,  $J=8. 7, 2. 4\text{ Hz}$ ), 7. 83 (1H, s), 7. 98 (2H, d,  $J=7. 2\text{ Hz}$ ), 8. 22 (1H, d,  $J=2. 4\text{ Hz}$ ), 8. 49 (2H, s), 10. 27 (1H, s), 10. 89 (1H, s), 11. 07 (1H, s).

#### 例46：化合物番号46の化合物の製造

5-アミノ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号43; 100. 2mg, 0. 28mmol) のアセトニトリル (4mL) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (3mg), フェニルイソシアネート (30  $\mu\text{L}$ , 0. 28mmol) を加え、60°Cで5分間攪



拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）で精製して、標題化合物の薄褐色固体（５４．８ｍｇ，４１．２％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.93–6.98 (1H, m), 6.97 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.27 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.34–7.46 (2H, m), 7.50 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.47 (2H, s), 8.56 (1H, s), 8.63 (1H, s), 10.87 (1H, s), 10.89 (1H, s).

#### 例４７：化合物番号４７の化合物の製造

原料として、５－アミノ－Ｎ－〔３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル〕－２－ヒドロキシベンズアミド（化合物番号４３）、及びフェニルイソチオシアネートを用いて例４６と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：６６．３％

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.00 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, tt,  $J=7.5, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.34 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.45–7.51 (3H, m), 7.84 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s), 9.65 (1H, s), 9.74 (1H, s), 10.84 (1H, s), 11.32 (1H, s).

#### 例４８：化合物番号４８の化合物の製造

原料として、５－〔（４－ニトロフェニル）ジアゼニル〕サリチル酸、及び３，５－ビス（トリフルオロメチル）アニリンを用いて例３と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：１１．３％

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.23 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s), 8.06 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.44 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.50 (2H, s), 8.53 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.13 (1H, s),

12.14 (1H, br).

例49：化合物番号49の化合物の製造

原料として、5-（{[(4-ピリジン-2-イル) スルファモイル] フェニル} ジアゼニル）サリチル酸、及び3, 5-ビス（トリフルオロメチル）アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：7.9%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.87 (1H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.21-7.23 (1H, m), 7.77 (1H, t,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s), 7.95-7.98 (3H, m), 8.03-8.07 (4H, m), 8.47 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.49 (2H, s), 11.14 (1H, s), 12.03 (1H, br).

例50：化合物番号50の化合物の製造

(1) 4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸

原料として、4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸 メチルエステルを用いて例36と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：88.0%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.16 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.72 (1H, s), 7.77 (1H, s), 9.57 (1H, s), 12.74 (1H, s).

(2) 4-アセチルアミノ-N-[3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド

原料として、4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸、及び3, 5-ビス（トリフルオロメチル）アニリンを用いて例12(3)と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：23.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.17 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.77-7.82 (3H, m), 8.45-8.49 (2H, m), 9.66 (1

H, s), 10.68 (1H, s).

(3) 4-アセチルアミノ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号50)

原料として、4-アセチルアミノ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドを用いて例34(5)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 72.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.17 (3H, s), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.44 (2H, s), 9.45 (1H, s), 11.16 (1H, brs), 11.63 (1H, brs).

例51: 化合物番号51の化合物の製造

原料として、4-クロロサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 55.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.05-7.08 (2H, m), 7.84-7.87 (2H, m), 8.45 (2H, s), 10.84 (1H, s) 11.64 (1H, brs).

例52: 化合物番号52の化合物の製造

原料として、6-ヒドロキシサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 86.9%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.36 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, t,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, s), 8.38 (2H, s), 11.40 (2H, brs), 11.96 (1H, brs).

例53: 化合物番号53の化合物の製造

原料として、4-メチルサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：42.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.32 (3H, s) 6.82 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 6.84 (1H, s) 7.83 (1H, s) 7.84 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ) 8.47 (2H, s) 10.76 (1H, s) 11.44 (1H, s).

例54：化合物番号54の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-4-ヒドロキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：82.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.89 (1H, s) 6.70 (1H, s) 7.69 (2H, s) 7.95 (1H, s) 8.12 (2H, s) 11.62 (1H, s).

例55：化合物番号55の化合物の製造

原料として、4-ヒドロキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：29.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.37 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 6.42 (1H, dd,  $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.44 (2H, s), 10.31 (1H, s), 10.60 (1H, s), 11.77 (1H, s).

例56：化合物番号56の化合物の製造

原料として、3, 5-ジクロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.85 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 8.42 (2H, s), 11.10 (1H, s).

## 例 57 : 化合物番号 57 の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシサリチル酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 22.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  6.81 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J=8.0, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, dd,  $J=8.0, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 8.46 (2H, s), 9.56 (1H, s), 10.79 (1H, s), 10.90 (1H, br s).

## 例 58 : 化合物番号 58 の化合物の製造

原料として、3-メチルサリチル酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 54.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.22 (3H, s), 6.94 (1H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 7.84-7.85 (2H, m), 8.47 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.87 (1H, s).

## 例 59 : 化合物番号 59 の化合物の製造

原料として、3-メトキシサリチル酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 34.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  3.85 (3H, s), 6.94 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 8.45 (2H, s), 10.82 (1H, s), 10.94 (1H, br s).

## 例 60 : 化合物番号 60 の化合物の製造

原料として、5-[(1, 1, 3, 3-テトラメチル) ブチル] サリチル酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様な操作を行い、

標題化合物を得た。

収率：64.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.70 (9H, s), 1.35 (6H, s), 1.72 (2H, s), 6.95 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=8.0, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 7.84 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.46 (1H, s), 10.77 (1H, s), 11.20 (1H, s).

例61：化合物番号61の化合物の製造

原料として、3, 5, 6-トリクロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：26.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.88 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.33 (2H, s), 10.88 (1H, s), 11.36 (1H, s).

例62：化合物番号62の化合物の製造

原料として、3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]サリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.34 (9H, s), 1.40 (9H, s), 7.49 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, s), 8.40 (2H, s), 10.82 (1H, s), 12.44 (1H, s).

例63：化合物番号63の化合物の製造

原料として、6-フルオロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：35.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.73-6.82 (2H, m), 7.32

(1H, d d d,  $J=1.4, 8.5, 15.3$  Hz), 7.83 (1H, s), 8.39 (2H, s), 10.50 (1H, d,  $J=1.4$  Hz), 11.11 (1H, s).

例64：化合物番号64の化合物の製造

原料として、3-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.3%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.05 (1H, d d,  $J=7.6, 8.0$  Hz), 7.69 (1H, d d,  $J=1.4, 13.3$  Hz), 7.90 (1H, s), 7.93 (1H, d d,  $J=1.4, 8.0$  Hz), 8.44 (2H, s), 11.01 (1H, s), 11.92 (1H, br. s).

例65：化合物番号65の化合物の製造

原料として、4-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：14.2%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.81 (3H, s), 6.54 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 6.61 (1H, d d,  $J=2.5, 8.8$  Hz), 7.83 (1H, s), 7.95 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.45 (2H, s), 10.69 (1H, s), 11.89 (1H, s).

例66：化合物番号66の化合物の製造

原料として、6-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：63.1%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.24 (3H, s), 6.03 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 6.05 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.71 (1H, d d,  $J=8.2, 8.5$  Hz), 7.25 (1H, s), 7.88 (2H, s), 9.67 (1H, s), 10.31 (1H, s)

## 例67：化合物番号67の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号43)、及びメタンスルホニルクロリドを用いて例45と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：22.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.93 (3H, s), 7.02 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, dd,  $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 8.46 (2H, s), 9.48 (1H, s), 10.85 (1H, s), 11.15 (1H, s).

## 例68：化合物番号68の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号43)、及びベンゼンスルホニルクロリドを用いて例45と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.89 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.51-7.64 (4H, m), 7.68-7.71 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.42 (2H, s), 10.03 (1H, s), 10.87 (1H, s), 11.13 (1H, brs).

## 例69：化合物番号69の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号43)、及びアセチルクロリドを用いて例45と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.02 (3H, s), 6.97 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.46 (2H, s), 9.90 (1H, s), 10.85 (1H, s), 10.94 (1H, s).



## 例70：化合物番号70の化合物の製造

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド(例41(2)の化合物)を用いて例34(5)と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.17 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.31 (2H, s), 7.85 (1H, s), 7.86 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s), 10.95 (1H, s), 11.90 (1H, s).

## 例71：化合物番号71の化合物の製造

原料として、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.51 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, td,  $J=7.8, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, td,  $J=7.8, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.51 (2H, s), 10.92 (1H, s), 13.36 (1H, s).

## 例72：化合物番号72の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：46.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.36-7.41 (2H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.79 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=0.6\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.51 (2

H, s), 10.98 (1H, s), 11.05 (1H, s).

例73：化合物番号73の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシナフタレン-1-カルボン酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：30.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.27 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.32–7.38 (1H, m), 7.45–7.50 (1H, m), 7.72 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.82–7.93 (3H, m), 8.50 (1H, s), 10.28 (1H, s), 11.07 (1H, br s).

例74：化合物番号74の化合物の製造

(1) 4-ブロモ-3-ヒドロキシチオフエン-2-カルボン酸

4-ブロモ-3-ヒドロキシチオフエン-2-カルボン酸 メチルエステル (500mg, 2.1mmol)、水酸化ナトリウム (261mg, 6.3mmol) のメタノール/水 (2.5mL + 2.5mL) 混合溶液を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸でpHを1とし、酢酸エチル (50mL) で希釈した。酢酸エチル溶液を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、標題化合物の赤褐色粉末 (326mg, 69.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.05 (1H, br s), 7.40 (1H, s).

(2) 4-ブロモ-3-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チオフエン-2-カルボキサミド (化合物番号74)

原料として、4-ブロモ-3-ヒドロキシチオフエン-2-カルボン酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：82.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42 (1H, s), 7.67 (1H, br s),

7. 78 (1H, br s), 8. 11 (2H, s), 9. 91 (1H, br s).

例75：化合物番号75の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸 (174mg, 1mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (275mg, 1.2mmol)、ピリジン (316mg, 4mmol) のテトラヒドロフラン/ジクロロメタン (20mL+10mL) 溶液に、オキシ塩化リン (0.112ml, 1.2mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100mL) 及び0.2規定塩酸 (100mL) にあけ、30分間攪拌、セライト濾過し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1→1：1) で精製、エタノールで懸濁洗浄して、標題化合物の白色結晶 (183mg, 47.6%) を得た。  
融点：>270℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.83 (1H, s), 8.15 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 8.40 (2H, s), 12.43 (1H, s).

以下の実施例において例75の製造法が引用されている場合、縮合剤 (酸ハロゲン化剤) としては、オキシ塩化リンを用いた。塩基としては、ピリジンを用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

例76：化合物番号76の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例75と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.40 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J=8.4, 4.2\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, s),

8.16 (1H, dd,  $J=4.2, 1.2$  Hz), 8.25 (2H, s), 10.24 (1H, s), 11.42 (1H, s).

例77：化合物番号77の化合物の製造

3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート(255 mg, 1.0 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、6-クロロオキシインドール(184 mg, 1.1 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液、トリエチルアミン(0.3 mL)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で精製して、標題化合物の桃色固体(172.2 mg, 40.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.97 (2H, s), 7.29 (1H, dd,  $J=8.1, 2.1$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.88 (1H, s), 8.04 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.38 (2H, s), 10.93 (1H, s).

例78：化合物番号78の化合物の製造

原料として、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート、及びオキシインドールを用いて例77と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.98 (2H, s), 7.22 (1H, td,  $J=7.8, 1.2$  Hz), 7.33-7.40 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.38 (2H, s), 11.00 (1H, s).

例79：化合物番号79の化合物の製造

原料として、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート、及び5-クロロオキシインドールを用いて例77と同様の操作を行い、標題化合物

を得た。

収率：31.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.99 (2H, s), 7.41 (1H, d,  $J=8.7$ , 2.4 Hz), 7.47 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.87 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.38 (2H, s), 10.93 (1H, s).

例80：化合物番号80の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシキノキサリン-2-カルボン酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：2.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.40-7.45 (2H, m), 7.69 (1H, td,  $J=8.4$ , 1.5 Hz), 7.90-7.93 (2H, m), 8.41 (2H, s), 11.64 (1H, s), 13.02 (1H, s).

例81：化合物番号81の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：3.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.43-7.48 (2H, m), 6.61 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.36 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 11.31 (1H, s).

例82：化合物番号82の化合物の製造

原料として、N-[2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号81)、及びアセチルクロリドを用いて例5と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：6.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.35 (3H, s), 7.17 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, s), 8.73 (1H, s).

例83: 化合物番号83の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 24.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.74 (1H, s), 11.02 (1H, s), 12.34 (1H, s).

例84: 化合物番号84の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 1.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.36 (3H, s), 6.97 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, s), 7.32 (1H, dd,  $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.46 (1H, s), 8.69 (1H, s), 11.19 (1H, s).

例85: 化合物番号85の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 62.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, dd,  $J=1$

1. 4, 2. 1 Hz), 7. 99 (1H, s), 10. 73 (1H, s), 11. 46 (1H, s).

例 86 : 化合物番号 86 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 73. 3 %

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6. 99 (1H, d,  $J=9. 0\text{ Hz}$ ), 7. 60 (1H, dd,  $J=9. 0, 2. 4\text{ Hz}$ ), 7. 72 (1H, s), 7. 97 (1H, d,  $J=2. 7\text{ Hz}$ ), 8. 16 (1H, s), 8. 28 (1H, s), 10. 69 (1H, s), 11. 45 (1H, s).

例 87 : 化合物番号 87 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 77. 9 %

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7. 07 (1H, d,  $J=9. 0\text{ Hz}$ ), 7. 52 (1H, dd,  $J=9. 0, 2. 7\text{ Hz}$ ), 7. 58-7. 61 (2H, m), 7. 95 (1H, d,  $J=2. 7\text{ Hz}$ ), 8. 71 (1H, d,  $J=7. 5\text{ Hz}$ ), 10. 90 (1H, s), 12. 23 (1H, s).

例 88 : 化合物番号 88 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 49. 1 %

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7. 09 (1H, d,  $J=9. 0\text{ Hz}$ ), 7. 53 (1H, dd,  $J=9. 0, 3. 0\text{ Hz}$ ), 7. 55 (1H, dd,  $J=8. 4, 2. 7\text{ Hz}$ ), 7. 83 (1H, d,  $J=8. 4\text{ Hz}$ ), 7. 98 (1H, d,  $J=3. 0\text{ Hz}$ ), 8. 88 (1H, d,  $J=2. 7\text{ Hz}$ ), 11. 14 (1H, s), 12. 39 (1H, s).

## 例 89 : 化合物番号 89 の化合物の製造

原料として、5-クロロ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 88)、及びアセチルクロリドを用いて例 5 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 34.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.39 (3H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, ddd,  $J=8.7, 2.4, 0.6\text{ Hz}$ ), 7.51–7.56 (2H, m), 7.97 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.85 (1H, s), 8.94 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ).

## 例 90 : 化合物番号 90 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 34.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, ddd,  $J=8.1, 2.4, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J=8.1, 1.2\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.87 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.12 (1H, s), 12.42 (1H, s).

## 例 91 : 化合物番号 91 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 8.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.08 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 9.01 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 12.04 (1H, s), 12.20 (1H, s).



## 例 9 2 : 化合物番号 9 2 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 73.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.39 (3H, s), 7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.44–7.54 (3H, m), 7.99 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.43 (1H, s), 10.52 (1H, s), 12.17 (1H, br s).

## 例 9 3 : 化合物番号 9 3 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 58.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  3.85 (3H, s), 6.98 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, s), 7.57–7.61 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.57 (1H, s), 11.56 (1H, s).

## 例 9 4 : 化合物番号 9 4 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 71.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  3.99 (3H, s), 7.03 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.47–7.51 (1H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.82 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ) 11.03 (1H, s), 12.19 (1H, s).

## 例 9 5 : 化合物番号 9 5 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメ

チル) アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：83.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4.00 (3H, s), 7.08 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.47–7.52 (2H, m), 7.97 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.83 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.05 (1H, s), 12.17 (1H, s).

例96：化合物番号96の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：79.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.57 (3H, s), 7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.48 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 10.79 (1H, s), 12.26 (1H, s).

例97：化合物番号97の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-(1-ピロリジニル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.86–1.91 (4H, m), 3.20–3.26 (4H, m), 6.99 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.54 (1H, s), 12.21 (1H, s).

例98：化合物番号98の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-モルホリノー5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.90 (4H, dd,  $J=4.5, 4.2\text{ Hz}$ ), 3.84 (4H, dd,  $J=4.8, 4.2\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.48 (2H, s), 7.61 (1H, dd,  $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.90 (1H, s), 11.21 (1H, s), 12.04 (1H, s).

#### 例99：化合物番号99の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：31.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, dd,  $J=9.0, 3.3\text{ Hz}$ ), 8.82 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.93 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 12.18 (1H, s).

#### 例100：化合物番号100の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：15.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.36 (3H, s), 6.95 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.26-7.31 (2H, m), 7.37 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, br s), 8.80 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 11.33 (1H, br s).

#### 例101：化合物番号101の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメ

チル) アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：56.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.77 (3H, s), 6.91 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, t,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.52–7.54 (3H, m), 10.33 (1H, s), 11.44 (1H, s).

例102：化合物番号102の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2-メチル-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：14.2%、白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 6.94 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, ddd,  $J=8.4, 2.4, 0.6\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.46 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 10.55 (1H, s), 11.72 (1H, s).

例103：化合物番号103の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.35 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.93 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.25–7.28 (2H, m), 7.36 (1H, ddd,  $J=8.4, 2.1, 0.9\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, brs), 8.73 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 11.69 (1H, s).

例104：化合物番号104の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)

ル) アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：37.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, s), 8.28 (1H, s), 10.69 (1H, s), 11.42 (1H, s).

例105：化合物番号105の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：68.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.85 (3H, s), 7.02 (1H, s), 7.03 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.88 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.57 (1H, s), 11.53 (1H, s).

例106：化合物番号106の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ホルホリノー5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：64.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.90 (4H, m), 3.84 (4H, m), 7.15 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.48 (2H, s), 7.50 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.91 (1H, s), 11.24 (1H, s), 12.05 (1H, s).

例107：化合物番号107の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.10 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.

4.8 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1$  Hz), 7.53 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0$  Hz), 7.97–7.99 (2H, m), 8.81 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 11.03 (1H, s), 12.38 (1H, s).

例108：化合物番号108の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-5-トリフルオロメチル安息香酸メチルエステルを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：67.0%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.91 (3H, s), 7.02 (1H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.43 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.13 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.36 (1H, s), 11.52 (1H, s).

例109：化合物番号109の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3-メトキシカルボニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号108; 105mg, 0.281mmol)のメタノール(2.5mL)懸濁液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層に希塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテルで結晶化して、標題化合物の白色固体(100mg, 99.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.49 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.93 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.59 (1H, s), 10.78 (1H, s), 11.48 (1H, s).

例110：化合物番号110の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(2-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得

た。

収率：89.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.94 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.25–7.41 (4H, m), 7.48–7.57 (3H, m), 7.81 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 8.72 (1H, s), 8.83 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 11.70 (1H, s).

例111：化合物番号111の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：4.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.78 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.33–7.38 (3H, m), 7.42 (1H, dd,  $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, brs), 8.82 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 11.65 (1H, s).

例112：化合物番号112の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-[(4-トリフルオロメチル)ピペリジノ]-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：60.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.85–2.05 (2H, m), 2.15 (2H, d,  $J=10.9\text{ Hz}$ ), 2.28 (1H, m), 2.82 (2H, t,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 3.16 (2H, d,  $J=12.2\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.42 (2H, m),

7. 50 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 8. 75 (1H, s), 9. 60 (1H, s), 11. 94 (1H, s)

例113：化合物番号113の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：94. 5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4. 58 (2H, q,  $J=7.9$  Hz), 6. 99-7. 05 (2H, m), 7. 41-7. 50 (3H, m), 8. 63 (1H, br s), 8. 79 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 11. 59 (1H, s).

例114：化合物番号114の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：80. 6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3. 74 (3H, s), 6. 70 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7. 02 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7. 07 (1H, d,  $J=1.5$ , 7. 8 Hz), 7. 24-7. 39 (4H, m), 7. 49 (1H, dd,  $J=3.0$ , 8. 7 Hz), 8. 00 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 8. 92 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 11. 36 (1H, s), 12. 18 (1H, s).

例115：化合物番号115の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(4-クロロ-3, 5-ジメチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：91. 5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2. 34 (6H, s), 7. 03 (1H, d,



$J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ), 7.11 (2H, s), 7.43–7.47 (1H, m), 7.48 (1H, dd,  $J = 2.9, 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J = 2.6 \text{ Hz}$ ), 8.94 (1H, d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ ), 11.25 (1H, s), 12.12 (1H, s).

例116：化合物番号116の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ピペリジノ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.68–1.72 (2H, m), 1.80–1.88 (4H, m), 2.89 (4H, t,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ), 7.39–7.43 (2H, m), 7.55 (1H, d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ ), 8.73 (1H, d,  $J = 1.8 \text{ Hz}$ ), 9.71 (1H, s), 12.05 (1H, s)

例117：化合物番号117の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(4-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：67.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.33 (3H, s), 6.93 (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, dd,  $J = 0.5, 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.12 (2H, d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ ), 7.29 (2H, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.6 \text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, ddd,  $J = 0.8, 2.7, 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, dd,  $J = 0.8, 2.7 \text{ Hz}$ ), 8.94 (1H, d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ ), 11.29 (1H, s), 12.15 (1H, s).

例118：化合物番号118の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(4-クロロフェノキシ)-5-

(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：74.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.01 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.43–7.48 (2H, m), 7.50 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, dd,  $J=0.5, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.92 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 11.20 (1H, s), 12.10 (1H, s).

例 119：化合物番号 119 の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸、及び 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 75 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：42.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.52 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, s), 8.39 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.96 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 12.76 (1H, s), 13.23 (1H, s).

例 120：化合物番号 120 の化合物の製造

原料として、O-アセチルサリチル酸クロリド、及び 3,5-ジクロロアニリンを用いて例 1 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.5%

mp 167–168°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.35 (3H, s), 7.14–7.18 (2H, m), 7.35–7.40 (1H, m), 7.52–7.57 (3H, m), 7.81 (1H, dd,  $J=7.8, 1.8\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, brs).

例 121：化合物番号 121 の化合物の製造

原料として、2-アセトキシ-N-(3,5-ジクロロフェニル)ベンズアミド

(化合物番号121)を用いて例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：60.3%

mp 218–219°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.95–7.02 (2H, m), 7.35–7.36 (1H, m), 7.42–7.47 (1H, m), 7.83–7.87 (3H, m), 10.54 (1H, s), 11.35 (1H, s).

例122：化合物番号122の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：10.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.08 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.24–7.28 (1H, m), 7.50–7.54 (1H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.02 (1H, s), 12.35 (1H, br s).

例123：化合物番号123の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3,5-ジフルオロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：36.3%

mp 259–261°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.96–7.04 (2H, m), 7.45–7.54 (2H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.60 (1H, s), 11.48 (1H, s).

例124：化合物番号124の化合物の製造

原料として、5-フルオロサリチル酸、及び3,5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：33.3%

mp 258–260°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.00–7.05 (1H, m), 7.28–7.37 (2H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=9.3, 3.3\text{ Hz}$ ), 7.84 (2H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 10.56 (1H, s), 11.23 (1H, s).

例125：化合物番号125の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：41.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.36–7.37 (1H, m), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.83–7.84 (3H, m), 10.56 (1H, s), 11.44 (1H, s).

例126：化合物番号126の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.6%

mp 243–244°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.36–7.37 (1H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.83 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.56 (1H, s), 11.46 (1H, s).

例127：化合物番号127の化合物の製造

原料として、5-ヨードサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.4%

mp 244–245°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.84 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.35–7.37 (1H, m), 7.72 (1H, dd,  $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.83 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 10.55 (1H, s), 11.45 (1H, s).

例128: 化合物番号128の化合物の製造

原料として、3, 5-ジブロモサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.2%

mp 181–182°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.42–7.43 (1H, m), 7.80 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 10.82 (1H, s).

例129: 化合物番号129の化合物の製造

原料として、4-クロロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 57.2%

mp 255–256°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.03–7.06 (2H, m), 7.34–7.36 (1H, m), 7.82–7.85 (3H, m), 10.51 (1H, s), 11.70 (1H, brs).

例130: 化合物番号130の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 83.1%

mp 232–233°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.16 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ),

7. 37-7. 39 (1H, m), 7. 84 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8. 29 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0$  Hz), 8. 65 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 10. 83 (1H, s).

例131：化合物番号131の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：71. 0%

mp 216-217°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2. 28 (3H, s), 6. 90 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7. 26 (1H, dd,  $J=8.7, 1.8$  Hz), 7. 34-7. 36 (1H, m), 7. 67 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 7. 85 (2H, d,  $J=1.8$  Hz), 10. 52 (1H, s), 11. 15 (1H, s).

例132：化合物番号132の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：29. 8%

mp 230-232°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3. 76 (3H, s), 6. 95 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7. 08 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0$  Hz), 7. 35-7. 36 (1H, m), 7. 40 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 7. 85 (2H, d,  $J=1.5$  Hz), 10. 55 (1H, s), 10. 95 (1H, s).

例133：化合物番号133の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジニトロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：32. 2%

mp 258-260°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6. 98-7. 02 (1H, m), 7. 59

—7.63 (1H, m), 7.96—7.97 (1H, m), 8.56—8.58 (1H, m), 9.03—9.05 (2H, m), 11.04 (1H, s), 11.39 (1H, br s).

例134：化合物番号134の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：75.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.27 (9H, s), 1.33 (9H, s), 7.04 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.35—7.38 (2H, m), 7.49 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.22 (1H, s), 12.38 (1H, br s).

例135：化合物番号135の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5- [(1, 1-ジメチル) エチル] —2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：89.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.28 (9H, s), 3.33 (3H, s), 7.01 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.49 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.78 (1H, s), 12.03 (1H, s).

例136：化合物番号136の化合物の製造

原料として、5-クロロ-N- {5- [(1, 1-ジメチル) エチル] —2-メトキシフェニル} —2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号135)、及びアセチルクロリドを用いて例5と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：87.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.35 (9H, s), 2.37 (3H, s),

3. 91 (3H, s), 6. 86 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7. 12 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7. 13 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7. 47 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 8. 02 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8. 66 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8. 93 (1H, s).

例137：化合物番号137の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジメチルアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：58. 1%

mp 188-190°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2. 28 (6H, s), 6. 80 (1H, s), 6. 96 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7. 33 (2H, s), 7. 58 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 8. 10 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 10. 29 (1H, s), 11. 93 (1H, brs).

例138：化合物番号138の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：34. 1%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ) :  $\delta$  1. 26 (18H, s), 6. 99 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7. 29 (1H, t,  $J=1.8$  Hz), 7. 39 (1, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 7. 41 (2H, d,  $J=1.5$  Hz), 7. 51 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7. 81 (1H, brs), 12. 01 (1H, s).

例139：化合物番号139の化合物の製造

原料として、N- {3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号138)、及びアセチルクロリドを用いて例5と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：66. 1%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ) :  $\delta$  1. 34 (18H, s), 2. 36 (3H, s),



7. 12 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7. 25 (1H, d,  $J=1.5$  Hz),  
7. 44 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 7. 47 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7. 87 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7. 98 (1H, s).

例140：化合物番号140の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45. 2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1. 30 (18H, s), 6. 95 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7. 20 (1H, t,  $J=1.5$  Hz), 7. 56 (2H, d,  $J=1.5$  Hz), 7. 58 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 8. 12 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 10. 39 (1H, s), 11. 98 (1H, s).

例141：化合物番号141の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-4-メトキシビフェニルを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：37. 0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3. 95 (3H, s), 7. 08 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7. 20 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7. 34 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 7. 40-7. 50 (4H, m), 7. 62 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 8. 00 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 8. 77 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 10. 92 (1H, s), 12. 09 (1H, s).

例142：化合物番号142の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2, 5-ジメトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：39. 7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3. 72 (3H, s), 3. 84 (3H, s), 6. 66 (1H, ddd,  $J=9.0, 3.0, 0.6$  Hz), 6. 99-7. 0

3 (2H, m), 7.58 (1H, d d d,  $J=9.0, 2.7, 0.6$  Hz), 8.10 (1H, d d,  $J=2.4, 0.6$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 10.87 (1H, s), 12.08 (1H, s).

例143：化合物番号143の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジメトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：40.3%

mp 207-209°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.75 (6H, s), 6.30-6.32 (1H, m), 6.94-6.97 (3H, m), 7.57 (1H, d d,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 10.32 (1H, s), 11.78 (1H, s).

例144：化合物番号144の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び5-アミノイソフタル酸 ジメチルエステルを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：74.1%

mp 254-256°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.92 (6H, s), 6.97 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.60 (1H, d d,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.24-8.25 (1H, m), 8.62 (2H, m), 10.71 (1H, s), 11.57 (1H, s).

例145：化合物番号145の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.1%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.27 (9H, s), 1.33 (9H, s), 2.28 (3H, s), 6.89 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.24 (1H,

d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 10.15 (1H, s), 11.98 (1H, br s).

例146：化合物番号146の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：46.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.37 (18H, s), 7.13 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, t,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, s), 8.33 (1H, dd,  $J=9.3, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 13.14 (1H, s).

例147：化合物番号147の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：16.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.35 (18H, s), 2.35 (3H, s), 6.94 (1H, d,  $H=8.4\text{ Hz}$ ), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.42 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, s), 11.86 (1H, s).

例148：化合物番号148の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：12.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.30 (18H, s), 3.77 (3H, s), 6.91 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.19-7.20 (1H, m), 7.52-7.54 (3H, m), 10.33 (1H, s), 11.44 (1H, s).

## 例149：化合物番号149の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び5-[(1,1-ジメチル)エチル]-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：84.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.35 (9H, s), 2.34 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.86 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, br s), 8.48 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.61 (1H, br s), 11.95 (1H, s).

## 例150：化合物番号150の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-2-ヒドロキシー-N-[3,5-ビス(メトキシカルボニル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号144)を用いて例109と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：89.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, t,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.57 (2H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 10.67 (1H, s), 11.64 (1H, s).

## 例151：化合物番号151の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチル-5-[(1-メチル)エチル]アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：19.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.26 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.30 (3H, s), 2.87-2.96 (1H, m), 7.00 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, dd,  $J=7.8, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H,

d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, s), 7.71 (1H, s), 11.99 (1H, s).

例152：化合物番号152の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジエトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.32 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.41 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.97 (2H, q,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 4.06 (2H, q,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 6.61 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 10.96 (1H, s), 11.91 (1H, s).

例153：化合物番号153の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジメチルアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：90.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.28 (3H, s), 2.35 (3H, s), 6.99 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, brs), 7.15 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, dd,  $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, brs), 7.49 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, br), 11.96 (1H, brs).

例154：化合物番号154の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-クロロ-2-シアノアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：90.0%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.09 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 11.11 (1H, s), 12.36 (1H, s).

例155: 化合物番号155の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-(N, N-ジエチルスルファモイル)-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.8%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.17 (6H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.29 (4H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.05 (3H, s), 7.00 (2H, dd,  $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, dd,  $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=2.3, 8.6\text{ Hz}$ ), 8.56 (1H, br. s), 8.84 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 11.82 (1H, s).

例156: 化合物番号156の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロ-5-ニトロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73.3%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=2.6, 8.6\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, dd,  $J=3.0, 8.9\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 9.51 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ )

例157: 化合物番号157の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-(N-フェニルカルバモイル)-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：40.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.99 (3H, s), 7.09 (2H, d,  $J=6.6, 6.9\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.35 (2H, dd, 6.9, 7.3 Hz), 7.49 (1H, d,  $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$ ), 7.77 (3H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, s), 8.97 (1H, s), 10.17 (1H, s), 10.91 (1H, s), 12.11 (1H, s).

例158：化合物番号158の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,5-ジメトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.82 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.66 (1H, dd,  $J=3.0, 8.9\text{ Hz}$ ), 6.86 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, dd,  $J=2.6, 8.9\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, br. s), 12.03 (1H, s).

例159：化合物番号159の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-アセチルアミノ-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：16.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.01 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.03 (2H, t,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.49 (2H, dd,  $J=8.9, 9.2\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.87 (1H, s), 10.82 (1H, s), 12.03 (1H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ).

例160：化合物番号160の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-メトキシ-2-メチルアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.29 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.75 (1H, dd,  $J=2.6, 8.2\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d, 2.3 Hz), 7.41 (1H, dd,  $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, br. s), 11.92 (1H, s).

例161：化合物番号161の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジブトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.98 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.05 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.44-1.65 (4H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 3.97 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 4.07 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 6.64 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.76 (1H, s), 12.08 (1H, s).

例162：化合物番号162の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジイソペンチルオキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.97 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.03 (6H, d, 6.6 Hz), 1.64-1.98 (6H, m), 3.99 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 4.09 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 6.63 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$



H z), 7.43 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.09 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.75 (1H, s), 12.08 (1H, s).

例163: 化合物番号163の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-カルバモイル-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 31.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  4.86 (3H, s), 6.93 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.35 (1H, dd, J=3.0, 7.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.00 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.80 (1H, d, J=2.0 Hz).

例164: 化合物番号164の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-[(1,1-ジメチル)プロピル]-2-フェノキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.69 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.29 (6H, s), 1.64 (2H, q, J=7.6 Hz), 6.91 (1H, dd, J=1.7, 7.6 Hz), 6.96 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.03 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.10 (1H, dt, J=1.7, 7.6 Hz), 7.16 (1H, dt, J=1.7, 7.6 Hz), 7.31-7.40 (4H, m), 8.42 (1H, dd, J=2.0, 7.9 Hz), 8.53 (1H, br. s), 11.94 (1H, s).

例165: 化合物番号165の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ヘキシルオキシ-5-(メチルスルホニル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 33.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.92 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.40-1.59 (6H, m), 1.90-2.01 (2H, m), 3.09 (3H,

s), 4.22 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.06 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.40–7.43 (2H, m), 7.73 (1H, dd,  $J=8.6, 2.3$  Hz), 8.74 (1H, br s), 8.99 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 11.76 (1H, s).

例166：化合物番号163の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3'-アミノ-2, 2, 4'-トリメチルプロピオフェノンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (9H, s), 2.38 (3H, s), 7.01 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.42 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 7.57 (1H, dd,  $J=7.9, 2.0$  Hz), 7.83 (1H, br s), 8.11 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 11.82 (1H, s).

例167：化合物番号167の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-メトキシ-2-(1-ピロリル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：53.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.46 (3H, s), 6.51–6.52 (2H, m), 6.82–6.85 (3H, m), 6.93 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.06 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J=2.3, 8.9$  Hz), 7.61 (1H, s), 8.29 (1H, s), 11.86 (1H, br. s).

例168：化合物番号168の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-クロロ-2-トシルアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：8.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.38 (3H, s), 7.02 (1H, d,  $J$

=8.9 Hz), 7.25–7.31 (3H, m), 7.46 (1H, dd, J=2.6, 8.9 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.74 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.96 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.56 (1H, d, J=2.0 Hz), 10.75 (1H, s), 11.70 (1H, s).

例169：化合物番号169の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロ-5-トシルアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：43.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.38 (3H, s), 7.02 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.27 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.29 (1H, dd, J=2.0, 6.6 Hz), 7.46 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.73 (2H, d, J=2.3 Hz), 7.97 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.56 (1H, d, J=2.0 Hz), 10.73 (1H, s), 11.71 (1H, s).

例170：化合物番号170の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-フルオロ-5-(メチルスルホニル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：28.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.12 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.38 (1H, dd, J=8.6, 10.2 Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Hz), 7.53 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.80 (1H, ddd, J=2.3, 4.6, 8.6 Hz), 8.25 (1H, s), 8.98 (1H, dd, J=2.3, 7.7 Hz), 11.33 (1H, br. s).

例171：化合物番号171の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メトキシ-5-フェノキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.98 (3H, s), 6.80 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.95–7.00 (3H, m), 7.04–7.09 (1H, m), 7.29–7.35 (2H, m), 7.38 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 8.61 (1H, br s), 11.92 (1H, s).

例172：化合物番号172の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-4-メチルビフェニルを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：47.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.33 (3H, s), 7.06 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.43–7.52 (4H, m), 7.64–7.67 (2H, m), 8.04 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 10.40 (1H, s), 12.22 (1H, s).

例173：化合物番号173の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルベンジル)-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：89.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.72 (6H, s), 3.93 (3H, s), 6.83 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.93 (1H, dd,  $J=2.6, 8.8\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.15–7.20 (1H, m), 7.25–7.28 (4H, m), 7.36 (1H, dd,  $J=2.6, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 8.51 (1H, s), 12.04 (1H, s).

例174：化合物番号174の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-モルホリノ-2-ニトロアニリン

を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：4.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.46–3.52 (4H, m), 3.85–3.94 (4H, m), 7.03 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=2.9, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=2.6, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 10.70 (1H, s), 11.43 (1H, s)

例175：化合物番号175の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-フルオロ-2-(1-イミダゾリル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：33.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.99 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.12–7.19 (2H, m), 7.42–7.51 (3H, m), 7.89 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=1.1\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, dd,  $J=11.4, 2.8\text{ Hz}$ ), 10.39 (1H, s), 11.76 (1H, br s).

例176：化合物番号176の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ブチル-5-ニトロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：15.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.99 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.39–1.51 (2H, m), 1.59–1.73 (2H, m), 2.71–2.79 (2H, m), 7.03 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.41–7.49 (3H, m), 7.92 (1H, s), 8.07 (1H, dd,  $J=2.3, 8.4\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.51 (1H, s).

例177：化合物番号177の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-[(1,1-ジメチル)プロピル]-2-ヒドロキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：36.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.70 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.28 (6H, s), 1.63 (2H, q,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, s), 7.14 (1H, dd,  $J=2.5, 8.6\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, dd,  $J=2.5, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, s), 11.44 (1H, s).

例178：化合物番号178の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メトキシ-5-メチルアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：74.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.27 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.90 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.79 (1H, s), 12.03 (1H, s).

例179：化合物番号179の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,5-ジフルオロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：81.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98–7.07 (1H, m), 7.07 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.37–7.49 (1H, m), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.15–8.22 (1H, m), 10.83 (1H, s), 12.25 (1H, s).

## 例 180 : 化合物番号 180 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3, 5-ジフルオロアニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 82. 0 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7. 00 (1H, tt,  $J=9. 3, 2. 1$ ), 7. 03 (1H, d,  $J=9. 0\text{ Hz}$ ), 7. 47 (1H, dd,  $J=7. 5, 2. 7\text{ Hz}$ ), 7. 49 (1H, d,  $J=2. 7\text{ Hz}$ ), 7. 51 (1H, d,  $J=2. 1\text{ Hz}$ ), 7. 82 (1H, d,  $J=3. 0\text{ Hz}$ ), 10. 63 (1H, s), 11. 43 (1H, br s).

## 例 181 : 化合物番号 181 の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び 3, 5-ジクロロアニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 44. 3 %

mp 254-255°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7. 34-7. 39 (3H, m), 7. 49-7. 54 (1H, m), 7. 76-7. 79 (1H, m), 7. 89 (2H, d,  $J=1. 8\text{ Hz}$ ), 7. 92 (1H, m), 8. 39 (1H, s), 10. 75 (1H, s), 11. 01 (1H, s).

## 例 182 : 化合物番号 182 の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシナフタレン-1-カルボン酸、及び 3, 5-ジクロロアニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 51. 2 %

mp 246-248°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7. 26 (1H, d,  $J=9. 3\text{ Hz}$ ), 7. 31-7. 37 (2H, m), 7. 44-7. 50 (1H, m), 7. 65-7. 68 (1H, m), 7. 85-7. 90 (4H, m), 10. 23 (1H, s), 10. 74 (1H, s).

例183：化合物番号183の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元：Sigma-Aldrich社

カタログコード番号：S01361-8

例184：化合物番号184の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例75と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59. 1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1. 29 (18H, s), 7. 18 (1H, t,  $J=1. 8\text{ Hz}$ ), 7. 52 (2H, d,  $J=1. 8\text{ Hz}$ ), 8. 07 (1H, d,  $J=2. 4\text{ Hz}$ ), 8. 35 (1H, d,  $J=3. 3\text{ Hz}$ ), 11. 92 (1H, s), 13. 10 (1H, s).

例185：化合物番号185の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール

1-ブロモ-3, 3-ジメチル-2-ブタノン (5. 03 g, 28. 1 mmol)、チオウレア (2. 35 g, 30. 9 mmol)、エタノール (30 mL) の混合物を1. 5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1→1：1) で精製して、標題化合物の黄白色粉末 (3. 99 g, 90. 9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1. 26 (9H, s), 4. 96 (2H, br s), 6. 09 (1H, s).

以下の実施例において例185 (1) の方法が引用されている場合、反応溶媒としては、エタノール等の溶媒を用いた。

(2) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N- {4- [(1, 1-ジメチル) エチル]



チアゾール-2-イル} ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸、及び2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾールを用いて例75と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.31 (9H, s), 2.44 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.13 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ); 9.72 (1H, br s).

[2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸:「ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (European Journal of Medicinal Chemistry)」, (フランス), 1996年, 第31巻, p. 861-874を参照し、原料として、5-ブロモサリチル酸、及び無水酢酸を用いて34(1)と同様の操作を行って得た。後述する例244(1)と同様の操作を行って得た。]

(3) 5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号185)

2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} ベンズアミド (100.1 mg, 0.25 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム (0.2 mL) を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテル/ $n$ -ヘキサンで結晶化して、標題化合物の白色粉末 (70.1 mg, 78.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.30 (9H, s), 6.80 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 7.57 (1H, br s), 8.06 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.82 (1H, br s), 13.27 (1H, br s).

例186: 化合物番号186の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{5-ブロモ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}ベンズアミド

2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}ベンズアミド(例185(2)の化合物; 0.20g, 0.50mmol)のアセトニトリル(10mL)溶液に、N-ブロモコハク酸イミド(97.9mg, 0.55mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して、標題化合物を粗生成物として得た。

(2) 5-ブロモ-N-{5-ブロモ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号186)

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{5-ブロモ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}ベンズアミドを用いて例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 90.9% (2工程)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.42 (9H, s), 6.99 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.79 (1H, brs), 12.00 (1H, brs).

例187: 化合物番号187の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 22.4%

mp 215°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.00 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

[2-アミノ-5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール:「ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (Journal of Heterocyclic Chemistry)」, (米国), 1991年, 第28巻, p. 1017参照]

例188: 化合物番号188の化合物の製造

(1)  $\alpha$ -ブロモ-ピバロイルアセトニトリル

ピバロイルアセトニトリル (1.00 g, 7.99 mmol) の四塩化炭素 (15 mL) 溶液に、N-ブロモコハク酸イミド (1.42 g, 7.99 mmol) を加え、15分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、不溶物を濾過して除去し、濾液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製して、標題化合物の黄褐色オイル (1.43 g, 87.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 (9H, s), 5.10 (1H, s).

以下の実施例において例188(1)の方法が引用されている場合、プロモ化剤としては、N-ブロモスクシンイミドを用いた。また、反応溶媒としては、四塩化炭素等の溶媒を用いた。

(2) 2-アミノ-5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール原料として、 $\alpha$ -ブロモ-ピバロイルアセトニトリル、及びチオウレアを用いて例185(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 66.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.41 (9H, s), 5.32 (2H, s).

(3) 5-クロロ-N-{5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号188)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 63.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.43 (9H, s), 7.06 (1H, d,

$J = 8.7 \text{ Hz}$ ),  $7.51$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{dd}$ ,  $J = 8.7, 3.0 \text{ Hz}$ ),  $7.85$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ ),  $12.31$  ( $2\text{H}$ ,  $\text{br}$ ).

例189：化合物番号189の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール(例188(2)の化合物)を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$   $1.43$  ( $9\text{H}$ ,  $\text{s}$ ),  $7.00$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ),  $7.62$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{dd}$ ,  $J = 8.7, 2.7 \text{ Hz}$ ),  $7.97$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ ),  $11.75$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{br}$ ),  $12.43$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{br}$ ).

例190：化合物番号190の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-メチルチアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：12.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$   $2.33$  ( $3\text{H}$ ,  $\text{s}$ ),  $6.91$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ),  $7.26$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{s}$ ),  $7.54$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 9.6 \text{ Hz}$ ),  $8.03$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 2.8 \text{ Hz}$ ).

例191：化合物番号191の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4,5-ジメチルチアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：14.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$   $2.18$  ( $3\text{H}$ ,  $\text{s}$ ),  $2.22$  ( $3\text{H}$ ,  $\text{s}$ ),  $6.89$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ),  $7.51$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ),  $8.02$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 2.8 \text{ Hz}$ ),  $13.23$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{brs}$ ).

例192：化合物番号192の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-メチル-4-フェニ

ルチアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：27.7%

mp 243-244°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.47 (3H, s), 6.92 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.36-7.41 (1H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.53 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.57-7.61 (2H, m), 8.16 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ).

[2-アミノ-5-メチル-4-フェニルチアゾール:「薬学雑誌:ジャーナル・オブ・ザ・ファーマシューティカル・ソサエティ・オブ・ジャパン (Yakugaku Zasshi: Journal of The Pharmaceutical Society of Japan)」, 1961年, 第81巻, p. 1456 参照]

例193: 化合物番号193の化合物の製造

原料として、(4-フルオロフェニル) アセトンを用いて例188(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 28.8% (3工程)

(1)  $\alpha$ -ブromo-(4-フルオロフェニル) アセトン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.33 (3H, s), 5.41 (1H, s), 7.07 (2H, t,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.43 (2H, dd,  $J=8.7, 5.1\text{ Hz}$ ).

(2) 2-アミノ-4-メチル-5-(4-フルオロフェニル) チアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.27 (3H, s), 4.88 (2H, s), 7.07 (2H, t,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.32 (2H, dd,  $J=8.7, 5.4\text{ Hz}$ ).

(3) 5-ブromo-N-[4-メチル-5-(4-フルオロフェニル) チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号193)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.36 (3H, s), 6.95 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.33 (2H, t,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.52-7.59

(3H, m), 8.06 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 12.01–13.65 (2H, br).

例194：化合物番号194の化合物の製造

原料として、3-(トリフルオロメチル)フェニルアセトンを用いて例188(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：39.8% (3工程)

(1)  $\alpha$ -ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニルアセトン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.38 (3H, s), 5.43 (1H, s), 7.52 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.61–7.66 (2H, m), 7.69–7.70 (1H, m).

(2) 2-アミノ-4-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.32 (3H, s), 4.95 (2H, s), 7.46–7.56 (3H, m), 7.59–7.61 (1H, m).

(3) 5-ブromo-N-{4-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号194)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.40 (3H, s), 6.97 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.71–7.84 (4H, m), 8.06 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 12.09 (1H, br), 12.91–13.63 (1H, br).

例195：化合物番号195の化合物の製造

原料として、2,2-ジメチル-3-ヘキサノンを用いて例188(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：17.0% (3工程)

(2) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-エチルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.3

2 (9H, s), 2.79 (2H, q,  $J=7.5$  Hz), 4.63 (2H, br s).

(3) 5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-エチルチアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号195)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.41 (9H, s), 2.88 (2H, q,  $J=7.5$  Hz), 6.84 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.44 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 11.46 (2H, br).

例196: 化合物番号196の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-エチル-5-フェニルチアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 17.4%

mp 224-225°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.24 (3H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.70 (2H, q,  $J=7.6$  Hz), 6.95 (1H, br d,  $J=7.6$  Hz), 7.39-7.42 (1H, m), 7.45-7.51 (4H, m), 7.56 (1H, br d,  $J=8.0$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 11.98 (1H, br s).

例197: 化合物番号197の化合物の製造

原料として、ベンジルイソプロピルケトンを用いて例188(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 4.4% (3工程)

(2) 2-アミノ-4-イソプロピル-5-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 3.05 (1H, m), 4.94 (2H, s), 7.28-7.41 (5H, m).

(3) 5-ブロモ-N-(4-イソプロピル-5-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号197)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.26 (6H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 3.15 (1H, m), 6.98 (1H, br s), 7.43–7.53 (5H, m), 7.59 (1H, br s), 8.08 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 11.90 (1H, br d), 13.33 (1H, br d).

例198: 化合物番号198の化合物の製造

原料として、1-フェニル-2-ヘキサノンを用いて例188(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 52.6% (3工程)

(1)  $\alpha$ -ブromo-1-フェニル-2-ヘキサノン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.85 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.19–1.32 (2H, m), 1.50–1.60 (2H, m), 2.59 (2H, td,  $J=7.5, 3.9\text{ Hz}$ ), 5.44 (1H, s), 7.34–7.45 (5H, m).

(2) 2-アミノ-4-ブチル-5-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.89 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.28–1.41 (2H, m), 1.61–1.71 (2H, m), 2.56–2.61 (2H, m), 4.87 (2H, s), 7.25–7.40 (5H, m).

(3) 5-ブromo-N-(4-ブチル-5-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号198)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.85 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.23–1.35 (2H, m), 1.59–1.69 (2H, m), 2.70 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.39–7.59 (6H, m), 8.07 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.93 (1H, br), 13.18–13.59 (1H, br).

例199: 化合物番号199の化合物の製造

(1) 4-ブromo-2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン [ $\alpha$ -ブromo-ジピバロイルメタン]



2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオン (ジピバロイルメタン; 1.00 g, 5.42 mmol) の四塩化炭素 (10 mL) 溶液に、N-ブロモコハク酸イミド (965.8 mg, 5.42 mmol) を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、不溶物を濾過して除去し、濾液を減圧留去して、標題化合物の白色結晶 (1.42 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.27 (18H, s), 5.67 (1H, s).

以下の実施例において例199 (1) の方法が引用されている場合、プロモ化剤としては、N-ブロモコハク酸イミドを用いた。また、反応溶媒としては、四塩化炭素等の溶媒を用いた。

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル]-5-[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール

4-ブロモ-2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオン ( $\alpha$ -ブロモジピバロイルメタン; 1.42 g, 5.40 mmol)、チオウレア (451.8 mg, 5.94 mmol)、エタノール (15 mL) の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をジクロロメタン/ $n$ -ヘキサンで結晶化して、標題化合物の白色結晶 (1.23 g, 94.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.26 (9H, s), 1.29 (9H, s), 5.03 (2H, s).

(3) 5-クロロ-N-{4-[(1, 1-ジメチル) エチル]-5-[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号199)

5-クロロサリチル酸 (143.6 mg, 0.83 mmol)、2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル]-5-[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール (200.0 mg, 0.83 mmol)、三塩化リン (40  $\mu\text{L}$ , 0.46 mmol)、クロロベンゼン (4 mL) の混合物を3時間加熱還流した。

反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製して、標題化合物の白色粉末（159.1mg, 48.4%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 (9H, s), 1.35 (9H, s), 6.99 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.52 (2H, br).

以下の実施例において例199(3)の方法が引用されている場合、酸ハロゲン化剤としては、三塩化リンを用いた。また、反応溶媒としては、モノクロロベンゼン、トルエン等の溶媒を用いた。

#### 例200：化合物番号200の化合物の製造

原料として、5-クロロ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号199)、及びアセチルクロリドを用いて例5と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (9H, s), 1.33 (9H, s), 2.46 (3H, s), 7.22 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 9.82 (1H, br s).

#### 例201：化合物番号201の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール(例199(2)の化合物)を用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：23.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 (9H, s), 1.35 (9H, s), 6.94 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 10.51 (2H, br).

## 例 202 : 化合物番号 202 の化合物の製造

原料として、ピバロイル酢酸 エチルエステルを用いて例 199 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 45.7% (3 工程)

(1)  $\alpha$ -ブromo-ピバロイル酢酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.28 (9H, s), 1.29 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.26 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 5.24 (1H, s).

(2) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.32 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.43 (9H, s), 4.24 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 5.18 (2H, s).

(3) 2-(5-ブromo-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号 202)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.44 (9H, s), 4.27 (2H, q,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.80 (1H, br), 12.12 (1H, br).

## 例 203 : 化合物番号 203 の化合物の製造

原料として、2-(5-ブromo-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号 202) を用いて例 36 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 85.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1.44 (9H, s), 7.00 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.83 (1H, br s), 12.04 (1H,

b r s), 12.98 (1H, b r s).

例204：化合物番号204の化合物の製造

(1) 2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール  
2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール (例185 (1) の  
化合物; 0.87 g, 5.6 mmol) の四塩化炭素 (9 mL) 溶液に、N-ブ  
ロモコハク酸イミド (1.00 g, 5.6 mmol) を加え、室温で1時間攪拌  
した。反応混合物にヘキサンを加え、不溶物を濾過して除去し、濾液を減圧留去  
して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸  
エチル=2：1) で精製して、標題化合物の黄灰色粉末 (1.23 g, 93.7%)  
を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.39 (9H, s), 4.81 (2H, b r s).

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-ピペリジノチアゾ  
ール

2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール (0.  
10 g, 0.42 mmol)、ピペリジン (0.1 mL)、炭酸カリウム (0.2  
0 g)、アセトニトリル (4 mL) の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を  
室温まで冷却後、水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食  
塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1)  
で精製して、標題化合物の黄色結晶 (80.7 mg, 79.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (9H, s), 1.64 (4H, t, J  
=5.7 Hz), 1.71-1.77 (2H, m), 2.35 (2H, b r s), 2.  
99 (2H, b r s), 4.68 (2H, s).

以下の実施例において例204 (2) の製造法が引用されている場合、塩基とし  
ては、炭酸ナトリウム等の塩基を用いた。また、反応溶媒としては、アセトニト  
リル等の溶媒を用いた。

(3) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル) エチル]

ー5ーピペリジノチアゾールー2ーイル} ベンズアミド

アルゴン雰囲気下、2ーアセトキシー5ーブロモ安息香酸 (90.3 mg, 0.35 mmol)、2ーアミノー4ー[(1, 1ージメチル) エチル]ー5ーピペリジノチアゾール (80.7 mg, 0.34 mmol)、ピリジン (0.1 mL)、テトラヒドロフラン (3 mL) の混合物にオキシ塩化リン (46  $\mu$ L, 0.50 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (nーヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製して、標題化合物の粗生成物 (84.3 mg) を得た。

以下の実施例において例204 (3) の製造法が引用されている場合、酸ハロゲン化剤としては、オキシ塩化リンを用いた。塩基としては、ピリジンを用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒を用いた。

(4) 5ーブロモーNー{4ー[(1, 1ージメチル) エチル]ー5ーピペリジノチアゾールー2ーイル}ー2ーヒドロキシベンズアミド (化合物番号204)  
2ーアセトキシー5ーブロモーNー{4ー[(1, 1ージメチル) エチル]ー5ーピペリジノチアゾールー2ーイル} ベンズアミド (粗生成物, 84.3 mg) のエタノール (3 mL) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム溶液 (0.1 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (nーヘキサン：酢酸エチル=4：1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (54.1 mg, 36.3% ; 2工程) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.41 (9H, s), 1.56 (2H, brs), 1.67–1.74 (4H, m), 2.79 (4H, brs), 6.85 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.

0.6 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 1.70 (2H, br).

以下の実施例において例204(4)の製造法が引用されている場合、塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

#### 例205：化合物番号205の化合物の製造

原料として、2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール(例204(1)の化合物)、及びモルホリンを用いて例204(2)～(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：17.1%

(2) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-モルホリノチアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 (9H, s), 2.76 (4H, br s), 3.79 (4H, br s), 4.66 (2H, s).

(3) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-モルホリノチアゾール-2-イル}ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-モルホリノチアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号205)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.24 (9H, s), 2.89 (4H, dd,  $J=4.8, 4.2$  Hz), 3.83 (4H, dd,  $J=4.5, 4.2$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.49 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 11.20 (2H, br).

#### 例206：化合物番号206の化合物の製造

原料として、2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール(例204(1)の化合物)、及び4-メチルピペラジンをを用いて例204(2)～(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：6.9%

(2) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.25 (9H, s), 2.12 (2H, br s), 2.19 (3H, s), 2.57 (2H, br s), 2.72 (4H, br s), 6.51 (2H, s).

(3) 2-アセトキシ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル}ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-ブromo-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号206)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.41 (9H, s), 2.55 (3H, s), 2.87 (4H, br s), 3.03 (4H, br s), 6.88 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ).

例207: 化合物番号207の化合物の製造

原料として、2-アミノ-5-ブromo-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール (例204(1)の化合物)、及び4-フェニルピペラジンをを用いて例204(2)~(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：6.9%

(2) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.34 (9H, s), 2.80 (2H, br s), 3.03 (4H, br s), 3.55 (2H, br s), 4.69 (2H, s), 6.88 (1H, tt,  $J=7.2, 1.2\text{ Hz}$ ), 6.95 (2H, dd,  $J=9.0, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.28 (2H, dd,  $J=8.7, 7.2\text{ Hz}$ ).

(3) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル}ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号207)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.39 (9H, s), 2.97 (4H, s), 3.30 (4H, s), 6.82 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.97 (2H, br s), 6.99 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, br s), 8.05 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.69 (1H, br s), 11.82 (1H, br s).

例208: 化合物番号208の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾールを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 16.0%

mp 239°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.02 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.44 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=8.4, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 7.92 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 11.88 (1H, br s), 12.05 (1H, br s).

例209: 化合物番号209の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-酢酸メチルエステルを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 32.1%



mp 288.5–229.5°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.66 (3H, s), 3.95 (2H, s), 6.99 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.48 (2H, br t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.56–7.61 (3H, m), 8.07 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.85 (1H, br s), 11.98 (1H, br s).

例210: 化合物番号210の化合物の製造

{2-[ (5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ]-4-フェニルチアゾール-5-イル} 酢酸 メチルエステル (化合物番号209; 75 mg, 0.17 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム (0.5 mL, 1 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルで懸濁洗浄して、標題化合物の淡黄白色結晶 (56 mg, 77.3%) を得た。

mp 284–286°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.84 (2H, s), 6.98 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.49 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.58–7.61 (3H, m), 8.07 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 12.25 (1H, br s).

例211: 化合物番号211の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5-ジフェニルチアゾールを用いて例199 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 25.9%

mp 262–263°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.02 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.34–7.47 (10H, m), 7.63 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 8.

0.8 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 11.88 (1H, br s), 12.08 (1H, br s).

[2-アミノ-4, 5-ジフェニルチアゾール:「日本化学雑誌 (Nihon Kagaku Zasshi)」, 1962年, 第83巻, p. 209参照]

例212: 化合物番号212の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-ベンジル-5-フェニルチアゾールを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 28.1%

mp 198-200°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4.08 (2H, s), 6.95 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.15-7.22 (3H, m), 7.30 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.47 (4H, d,  $J=4.4$  Hz), 7.57 (1H, br d,  $J=8.8$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 11.98 (1H, br s).

[2-アミノ-4-ベンジル-5-フェニルチアゾール:「ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレットイン (Chemical & Pharmaceutical Bulletin)」, 1962年, 第10巻, p. 376参照]

例213: 化合物番号213の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾールを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 33.2%

mp 250°C (dec.).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.02 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.51 (5H, s), 7.63 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 12.38 (1H, br s).

例214: 化合物番号214の化合物の製造

原料として、1-フェニル-1, 3-ブタンジオンを用いて例199(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：8.9% (3工程)

(1)  $\alpha$ -ブromo-1-フェニル-1, 3-ブタンジオン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.46 (3H, s), 5.62 (1H, s), 7.48–7.54 (2H, m), 7.64 (1H, tt,  $J=7.5, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.97–8.01 (2H, m).

(2) 2-アミノ-5-アセチル-4-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.18 (3H, s), 7.50–7.55 (2H, m), 7.59–7.68 (3H, m), 8.69 (2H, brs).

(3) 5-ブromo-N-(5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号214)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.44 (3H, s), 6.99 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.55–7.71 (4H, m), 7.76–7.80 (2H, m), 8.01 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 12.36 (2H, br).

例215：化合物番号215の化合物の製造

原料として、1, 3-ジフェニル-1, 3-プロパンジオンを用いて例199(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：49.7%

(1)  $\alpha$ -ブromo-1, 3-ジフェニル-1, 3-プロパンジオン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.55 (1H, s), 7.45–7.50 (4H, m), 7.61 (2H, tt,  $J=7.2, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.98–8.01 (4H, m).

(2) 2-アミノ-5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.04–7.18 (5H, m), 7.22–7.32 (3H, m), 7.35–7.38 (2H, m), 8.02 (2H, s).

(3) 5-ブromo-N-(5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル)

ー2ーヒドロキシベンズアミド (化合物番号215)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.17–7.30 (5H, m), 7.39–7.47 (3H, m), 7.57–7.60 (2H, m), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.82 (1H, br s), 12.35 (1H, br s).

例216: 化合物番号216の化合物の製造

原料として、5ーブロモサリチル酸、及び2ーアミノー4ーフェニルチアゾールー5ーカルボン酸 エチルエステルを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 28.6%

mp 197–199°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.21 (3H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.20 (2H, q,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.43–7.48 (3H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.70–7.72 (2H, m), 8.04 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 12.33 (1H, br s).

例217: 化合物番号217の化合物の製造

2ー(5ーブロモー2ーヒドロキシベンゾイル) アミノー4ーフェニルチアゾールー5ーカルボン酸 エチルエステル (化合物番号216) を用いて例36と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 67.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.00 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.42–7.44 (3H, m), 7.62 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.70–7.72 (2H, m), 8.04 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 12.31 (1H, br s), 12.99 (1H, br s).

例218: 化合物番号218の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：69.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 4.21 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.43-7.47 (3H, m), 7.53 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.70-7.74 (2H, m), 7.92 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 11.88 (1H, br), 12.29 (1H, brs).

例219：化合物番号219の化合物の製造

原料として、ペンタフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルを用いて例199

(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：40.0% (3工程)

(1)  $\alpha$ -ブロモ-ペンタフルオロベンゾイル酢酸 エチルエステル

粗成生物のまま次反応に用いた。

(2) 2-アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.21 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 5.41 (2H, s).

(3) 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-5-カルボン酸 エチル (化合物番号219)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.20 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.51 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 11.92 (1H, br), 12.58 (1H, br).

例220：化合物番号220の化合物の製造

2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-フェニルチアゾール

ルー5-カルボン酸（化合物番号217；0.20g, 0.48mmol）、メチルアミン 40%メタノール溶液（0.2ml）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（96.7mg, 0.72mmol）、WSC・HCl（137.2mg, 0.72mmol）、テトラヒドロフラン（15mL）の混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=1：2）で精製、ジクロロメタン／n-ヘキサンで結晶化して、標題化合物の白色粉末（87.9mg, 42.6%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.70 (3H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.40–7.48 (3H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.68–7.71 (2H, m), 8.06 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, t,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 11.88 (1H, br), 12.15 (1H, brs).

以下の実施例において例220の方法が引用されている場合、脱水縮合剤としては、WSC・HCl、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物を用いた。また、反応溶媒としては、テトラヒドロフラン等の溶媒を用いた。

#### 例221：化合物番号221の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸（化合物番号217）、及びエチルアミンの70%水溶液を用いて例220と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：62.5%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.05 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.15–3.24 (2H, m), 7.02 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.40–7.47 (3H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.69–7.72 (2H, m), 8.06 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 11.84 (1H, br), 12.14 (1H,

b r s).

例 2 2 2 : 化合物番号 2 2 2 の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号 2 1 7)、及びイソプロピルアミンを用いて例 2 2 0 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 2 3 . 9 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1. 0 7 (6H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 4. 0 2 (1H, m), 7. 0 2 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7. 4 0-7. 5 2 (3H, m), 7. 6 4 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7. 6 9-7. 7 3 (2H, m), 8. 0 6 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 11. 8 9 (1H, b r), 12. 1 4 (1H, b r s).

例 2 2 3 : 化合物番号 2 2 3 の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号 2 1 7)、及び 2-フェネチルアミンを用いて例 2 2 0 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 6 2 . 2 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2. 7 8 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 3. 4 3 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7. 0 2 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7. 1 9-7. 2 4 (3H, m), 7. 2 7-7. 3 3 (2H, m), 7. 3 9-7. 4 1 (3H, m), 7. 6 1-7. 6 5 (3H, m), 8. 0 6 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8. 2 5 (1H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 11. 8 5 (1H, b r s), 12. 1 5 (1H, b r s).

例 2 2 4 : 化合物番号 2 2 4 の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び 2-アミノ-4-(トリフルオロメチル) チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 1 9 9 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 8 8 . 7 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.32 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.33 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 12.64 (1H, br).

例225: 化合物番号225の化合物の製造

原料として、4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 61.7%

mp 207-208°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.23 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.22 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.45-7.50 (5H, m), 7.69-7.76 (4H, m), 7.85 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.73 (1H, br s), 12.60 (1H, br s).

[4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸:「テトラヘドロン(Tetrahedron)」, (米国), 1997年, 第53巻, p. 11437参照]

例226: 化合物番号226の化合物の製造

原料として、(4'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 62.7%

mp 237-238°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.21 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.28 (2H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.44-7.45 (3H, m), 7.



7.1–7.75 (4H, m), 7.81 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz),  
8.27 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 11.67 (1H, brs), 12.5  
8 (1H, brs).

[(4'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボン酸:「テトラヘ  
ドロン (Tetrahedron)」, 1997年, 第53巻, p. 11437参照]

#### 例227: 化合物番号227の化合物の製造

原料として、(2', 4'-ジフルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カル  
ボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエス  
テルを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45.6%

mp 206–207°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.2$  Hz),  
4.22 (2H, q,  $J=7, 2$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J=9.0$  Hz),  
7.21 (1H, td,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.38 (1H, ddd,  $J$   
=11.7, 9.3, 2.4 Hz), 7.44–7.46 (3H, m), 7.6  
0–7.75 (4H, m), 8.13–8.14 (1H, m), 11.86 (1H,  
brs), 12.46 (1H, brs).

#### 例228: 化合物番号228の化合物の製造

(1) [4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル]-3-カル  
ボン酸

5-ブロモサリチル酸 (500 mg, 2.30 mmol)、ジヒドロキシ-4-  
(トリフルオロメチル)フェニルボラン (488 mg, 2.57 mmol)、酢酸パ  
ラジウム (10 mg, 0.040 mmol) 及び1 mol/L炭酸ナトリウム水  
溶液 (7 mL) の混合物を80°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却  
後、2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水  
で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を、  
定法に従い、トリメチルシリルジアゾメタン及びメタノールによりメチルエステ

ル化し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製して、無色液体（563mg）を得た。この液体のメタノール（10mL）溶液に、2規定水酸化ナトリウム（3mL）を加え、60℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を*n*-ヘキサン/ジクロルメタンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色結晶（458mg, 70.4%）を得た。

mp 185℃ (dec.).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.09 (1H, d, J=8.8Hz), 7.77 (2H, d, J=8.0Hz), 7.85 (2H, d, J=8.0Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 8.10 (1H, d, J=2.4Hz), 11.80 (1H, brs).

(2) 2- {[4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル]-3-カルボニル} アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号228)

原料として、[4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル]-3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：41.7%

mp 236-237℃.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.22 (3H, t, J=7.2Hz), 4.21 (2H, q, J=7.2Hz), 7.18 (1H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.45 (3H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 7.81 (2H, d, J=8.4Hz), 7.91 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.93 (2H, d, J=8.4Hz), 8.36 (1H, d, J=2.4Hz), 11.78 (1H, brs), 12.62 (1H, brs).

例229：化合物番号229の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(1-ピロリル)安息香酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：55.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.22 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.26 (2H, t,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.32 (2H, t,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.43-7.47 (3H, m), 7.70-7.75 (3H, m), 8.09 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 11.58 (1H, br s), 12.55 (1H, br s).

例230：化合物番号230の化合物の製造

(1) 2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)安息香酸

5-ブロモサリチル酸(500mg, 2.30mmol)、の1, 2-ジメトキシエタン(5mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(80mg, 0.07mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。次いで、ジヒドロキシ-2-チエニルボラン(324mg, 2.53mmol)及び1mol/L炭酸ナトリウム水溶液(7mL)を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を、定法に従い、トリメチルシリルジアゾメタン及びメタノールによりメチルエステル化し、次いで、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1)で精製して、黄色液体(277mg)を得た。この液体のメタノール(5mL)溶液に、2規定水酸化ナトリウム(1.5mL)を加え、60℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/ジクロルメタンで晶析して、標題化合物の白色結晶(58mg, 11.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.95 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, dd,  $J=4.8, 3.6\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, dd,  $J=4.0, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J=5.2, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ).

(2) 2-[2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)ベンゾイル]アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号230)

原料として、2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)安息香酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例199

(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 58.2%

mp 213-214°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.21 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, dd,  $J=4.8, 3.6\text{ Hz}$ ), 7.44-7.46 (4H, m), 7.50 (1H, dd,  $J=4.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.71-7.74 (2H, m), 7.79 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.78 (1H, br s), 12.44 (1H, br s).

例231: 化合物番号231の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール

3', 5'-ビス(トリフルオロメチル)アセトフェノン (0.51 g, 2.0 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド (753 mg, 2 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣にエタノール (5 mL)、チオウレア (152 mg, 2 mmol) を加え、30分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢

酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製、*n*-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の薄黄白色結晶（520.1mg, 83.3%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.03 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.23 (2H, s).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル}ベンズアミド(化合物番号231) 5-クロロサリチル酸(172.6mg, 1mmol)、2-アミノ-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール(312.2mg, 1mmol)、三塩化リン(44μL, 0.5mmol)、モノクロロベンゼン(5mL)の混合物を4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1→2：1）で精製して、標題化合物の淡黄白色粉末(109.8mg, 23.5%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.08 (1H, d, J=8.7Hz), 7.53 (1H, dd, J=9.0, 3.0Hz), 7.94 (1H, d, J=3.0Hz), 8.07 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.60 (2H, s), 11.77 (1H, s), 12.23 (1H, s).

例232：化合物番号232の化合物の製造

- 原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸 エチルエステルを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：49.6%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.32 (3H, t, J=7.2Hz), 1.74 (4H, br), 2.63 (2H, br), 2.75 (2H, br), 4.30

(2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 12.23 (1H, s), 13.07 (1H, s).

例233：化合物番号233の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-アミノ-5-フェニルピラゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：9.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, s), 7.35 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.46 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.74-7.76 (2H, m), 8.19 (1H, s), 10.86 (1H, s), 12.09 (1H, s), 13.00 (1H, br s).

例234：化合物番号234の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4, 5-ジエチルオキサゾール

プロピオン (1.03 g, 8.87 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液に、シアナミド (0.75 g, 17.7 mmol)、ナトリウムエトキシド (1.21 g, 17.7 mmol) を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=9：1) で精製して、標題化合物の黄色アモルファス (369.2 mg, 29.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.04 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.06 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.20 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.43 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.15 (2H, s).

(2) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-(4, 5-ジエチルオキサゾール2-イル) ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸、及び2-アミノ-4, 5-

ジエチルオキサゾールを用いて例5と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：22.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.23 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.38 (3H, s), 2.48 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.57 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, s), 11.40 (1H, br).

(3) 5-ブロモ-N-(4, 5-ジエチルオキサゾール2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号234)

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ-N-(4, 5-ジエチルオキサゾール2-イル)ベンズアミドを用いて例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：70.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.25 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.26 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.52 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.60 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 11.35 (1H, br), 12.83 (1H, br).

例235：化合物番号235の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5-ジフェニルオキサゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：32.6%

mp 188-189°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.40-7.49 (6H, m), 7.53-7.56 (2H, m), 7.59-7.63 (3H, m), 8.01 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.80 (2H, br s).

[2-アミノ-4, 5-ジフェニルオキサゾール:「ツォーナル・オルガニッシェスコイ・キミー: ロシアン・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (Zhurnal Organicheskoi Khimii: Russian Journal of Organic Chemistry)」, (ロシア), 1980年, 第16巻, p. 2185参照]

例236: 化合物番号236の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4, 5-ビス (フラン-2-イル) オキサゾール  
フロイン (0.50 g, 2.60 mmol) のエタノール (15 ml) 溶液に、シアナミド (218.8 mg, 5.20 mmol)、ナトリウムエトキシド (530.8 mg, 7.80 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1→1:2) で精製して、標題化合物の黒褐色結晶 (175.0 mg, 31.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.59 (1H, dd,  $J=3.3, 2.1$  Hz), 6.62 (1H, dd,  $J=3.3, 2.1$  Hz), 6.73 (1H, dd,  $J=3.3, 0.6$  Hz), 6.80 (1H, dd,  $J=3.3, 0.9$  Hz), 7.05 (2H, s), 7.75-7.76 (2H, m).

(2) 5-ブromo-N-[4, 5-ビス (フラン-2-イル) オキサゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号236)

原料として、5-ブromoサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5-ビス (フラン-2-イル) オキサゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 12.9%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.65 (1H, dd,  $J=3.6, 1.8$  Hz), 6.68 (1H, dd,  $J=3.6, 1.8$  Hz), 6.75 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J=3.6, 0.9$  Hz), 6.93 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 7.37 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J=1.8, 0.9$  Hz), 7.84 (1H, d



d,  $J=1.8, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 14.88 (2H, br).

例237: 化合物番号237の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-N-(5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ベンズアミド

原料として、O-アセチルサリチル酸クロリド、及び2-アミノ-5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾールを用いて例1と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 51.1%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.23 (3H, s), 7.32 (1H, d d,  $J=8.0, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, td,  $J=7.6, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, td,  $J=8.0, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, dd,  $J=8.0, 2.0\text{ Hz}$ ), 13.75 (1H, br s).

(2) 2-ヒドロキシ-N-(5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ベンズアミド (化合物番号237)

原料として、2-アセトキシ-N-(5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ベンズアミドを用いて例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 92.9%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.00 (1H, td,  $J=8.0, 0.8\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, ddd,  $J=8.4, 7.6, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$ ), 12.16 (1H, br).

例238: 化合物番号238の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：80.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.01 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

例239：化合物番号239の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノピリジンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：23.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.02 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, ddd,  $J=9.0, 4.8, 0.6\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=8.7, 5.7\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, ddd,  $J=8.4, 2.4, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, dd,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.86 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.70 (1H, s).

例240：化合物番号240の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-アミノ-2-クロロピリジンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：12.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.74 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.62 (1H, s), 11.57 (1H, s).

例241：化合物番号241の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-6-クロロ-4-メトキシピリミジンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：2.2%、白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.86 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.01 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 11.08 (1H, s), 11.65 (1H, s).

例242: 化合物番号242の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノキノリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 4.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, dt,  $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, dt,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.98 (2H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, s), 8.82 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.80 (1H, s), 11.74 (1H, s).

例243: 化合物番号243の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-6-ブロモピリジンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 12.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.95 (1H, s), 11.97 (1H, s).

例244: 化合物番号244の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸

5-クロロサリチル酸 (13.35 g, 77 mmol)、無水酢酸 (20 mL) の混合物に濃硫酸 (0.08 mL) をゆっくり滴下した。反応混合物が固化した後、氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫

酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色結晶(15.44g, 93.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.25 (3H, s), 7.27 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 13.47 (1H, s).

(2) 2-アセトキシ-5-クロロ-N-(ピリダジン-2-イル)ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸、及び2-アミノピリダジンを用いて例204(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 19.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.42 (3H, s), 7.19 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, dd,  $J=2.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 9.09 (1H, s), 9.66 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ).

(3) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(ピリダジン-2-イル)ベンズアミド (化合物番号244)

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ-N-(ピリダジン-2-イル)ベンズアミドを用いて例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 72.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.09 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.44-8.47 (2H, m), 9.49 (1H, s), 10.99 (1H, s), 12.04 (1H, s).

例245: 化合物番号245の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-ブロモピリミジンをを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：10.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 8.86 (2H, s), 11.09 (1H, s), 11.79 (1H, s).

例246：化合物番号246の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール5-カルボン酸 (化合物番号217)、及びプロピルアミンを用いて例220と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：23.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.82 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.39-1.51 (2H, m), 3.13 (2H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.40-7.48 (3H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.68-7.72 (2H, m), 8.06 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 11.87 (1H, br s), 12.14 (1H, br s).

例247：化合物番号247の化合物の製造

5-スルフォサリチル酸 (218mg, 1mmol)、3,5-ビス(トリフルオロメチル) アニリン (229mg, 1mmol)、三塩化リン (88  $\mu\text{L}$ , 1mmol)、オルト-キシレン (5mL) の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1) で精製して、標題化合物の白色固体 (29mg, 9.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.15 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.65 (2H, s), 7.73 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.82 (1H, dd,  $J=8.7, 2.5\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 8.38 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.15 (1H, br s).

例248：化合物番号248の化合物の製造

5-クロロサリチル酸 (87 mg, 0.5 mmol)、2,2-ビス(3-アミノ-4-メチルフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン (363 mg, 1 mmol)、三塩化リン (44  $\mu$ L, 0.5 mmol)、トルエン (4 mL) の混合物を4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1) で精製して、標題化合物の白色 (16 mg, 4.9%) を得た。(後述する例251、化合物番号251の化合物を副生成物として得た。)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.34 (6H, s), 7.04 (4H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.48 (2H, d,  $J=8.8, 2.9$  Hz), 7.96 (2H, d,  $J=2.9$  Hz), 8.19 (2H, s), 10.44 (2H, s), 12.17 (2H, s).

例249: 化合物番号249の化合物の製造

原料として、3-フェニルサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 64.6%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.12 (1H, t,  $J=8.1$  Hz), 7.37 (1H, tt,  $J=7.5, 1.5$  Hz), 7.43-7.48 (2H, m), 7.56-7.60 (3H, m), 7.91 (1H, s), 8.07, (1H, dd,  $J=8.1, 1.5$  Hz), 8.48 (2H, s), 11.00 (1H, s), 12.16 (1H, s).

例250: 化合物番号250の化合物の製造

原料として、4-フルオロサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.7%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.81-6.90 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.93-7.98 (1H, m), 8.45 (2H, s), 10.78 (1H, s), 11.81 (1H, s).

## 例 2 5 1 : 化合物番号 2 5 1 の化合物の製造

前述した例 2 4 8 において、化合物番号 2 4 8 の化合物との混合物を分離して得た。

収率 : 9. 4 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  2. 1 6 (3H, s), 2. 3 4 (3H, s), 6. 6 9 (1H, d,  $J=8. 2\text{Hz}$ ), 6. 7 6 (1H, br s) 6. 9 5 (1H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 0 2 (1H, d,  $J=8. 0\text{Hz}$ ), 7. 1 5 (1H, d,  $J=8. 2\text{Hz}$ ), 7. 2 9 (1H, d,  $J=8. 2\text{Hz}$ ), 7. 3 7 (1H, dd,  $J=8. 8, 2. 6\text{Hz}$ ), 7. 9 7 (1H, d,  $J=2. 6\text{Hz}$ ), 7. 9 8 (1H, s).

## 例 2 5 2 : 化合物番号 2 5 2 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 4-[2-アミノ-4-(トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンゾニトリルを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 11. 6 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  6. 8 8 (1H, d,  $J=8. 6\text{Hz}$ ), 7. 1 9 (2H, d,  $J=8. 9\text{Hz}$ ), 7. 2 4 (1H, d,  $J=8. 6\text{Hz}$ ), 7. 3 3 (1H, dd,  $J=8. 8, 2. 8\text{Hz}$ ), 7. 4 6 (1H, dd,  $J=8. 9, 1. 9\text{Hz}$ ), 7. 7 6 (2H, d,  $J=8. 9\text{Hz}$ ), 7. 9 8 (1H, d,  $J=2. 7\text{Hz}$ ), 8. 9 6 (1H, s).

## 例 2 5 3 : 化合物番号 2 5 3 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3-アミノ-4-(4-メトキシフェノキシ) ベンゾトリフルオライドを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 88. 1 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3. 8 5 (3H, s) 6. 8 1 (1H, d,  $J=8. 5\text{Hz}$ ), 6. 9 7-7. 0 2 (3H, m), 7. 0 8 (2H, d,  $J=8.$

8 Hz), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.70 (1H, s), 8.78 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 11.76 (1H, s).

例254: 化合物番号254の化合物の製造

原料として、サリチル酸、及び2,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 47.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.00–7.06 (2H, m), 7.48 (1H, dt,  $J=1.5, 7.5$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.01–8.08 (2H, m), 8.79 (1H, s), 11.09 (1H, s), 12.03 (1H, s).

例255: 化合物番号255の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-(2,4-ジクロロフェニル)チアゾール

原料として、2',4'-ジクロロアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例231(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 97.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.01 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.28 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-(2,4-ジクロロフェニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物番号255)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-(2,4-ジクロロフェニル)チアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 8.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.08 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.50–7.55 (2H, m), 7.72–7.76 (2H, m), 7.91 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 11.87 (1



H, b r s), 12.09 (1H, b r s).

例256：化合物番号256の化合物の製造

原料として、3-イソプロピルサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：99.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.26 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.44 (1H, Hept,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=8.1, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.13 (3H, s), 11.88 (1H, s).

例257：化合物番号257の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンズアミド(化合物番号256; 100mg, 0.26mmol)の四塩化炭素(5mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、臭素(14.4 $\mu\text{L}$ , 0.28mmol)及び鉄粉(1.7mg, 0.03mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルで晶析して、標題化合物の白色固体(110mg, 91.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.39 (1H, Hept,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.49-7.51 (2H, m), 7.71 (1H, b r s), 8.11-8.14 (3H, m), 11.81 (1H, b r s).

例258：化合物番号258の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアミド(化合物番号58; 150mg, 0.41mmol)のメタノール/水(3:1)混合溶液(5mL)に、N-ブロモコハク酸イミド(88.2mg, 0.50mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物を酢

酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1）で精製して、標題化合物の白色粉末（167mg, 91.5%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.28 (3H, s), 7.47 (1H, s), 7.50 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.08 (1H, br s), 8.13 (2H, s), 11.71 (1H, s).

例259：化合物番号259の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-3-フェニルベンズアミド（化合物番号249）を用いて例258と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：67.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.36-7.50 (3H, m), 7.55-7.59 (2H, m), 7.71 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, br s), 8.28 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.45 (2H, s), 11.06 (1H, br s), 12.16 (1H, br s).

例260：化合物番号260の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-(3,4-ジクロロフェニル)チアゾール

原料として、3',4'-ジクロロアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例231(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.17 (2H, s), 7.24 (1H, s), 7.62 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-(3,4-ジクロロフェニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド（化合物番号260）

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-(3,4-ジクロロフェニル)チアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：15.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.08 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 12.09 (2H, bs).

例261：化合物番号261の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール  
原料として、4'-(トリフルオロメチル)アセトフェノン、及びチオウレアを用いて例231(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.18 (2H, s), 7.26 (1H, s), 7.72 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.00 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-{4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル}ベンズアミド (化合物番号261)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：16.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.09 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.81 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, s), 8.16 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 11.91 (1H, bs), 12.13 (1H, bs).

例262：化合物番号262の化合物の製造

(1) 2-メトキシ-4-フェニル安息香酸メチル

4-クロロ-2-メトキシ安息香酸メチル (904 mg, 4.5 mmol)、フェニルボロン酸 (500 mg, 4.1 mmol)、炭酸セシウム (2.7 g, 8.2 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (29 mg, 0.04 mmol) を加え、120℃で8時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) で精製して、標題化合物の無色油状物 (410 mg, 41.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.17 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.31–7.50 (3H, m), 7.59–7.63 (2H, m), 7.89 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

#### (2) 2-メトキシ-4-フェニル安息香酸

2-メトキシ-4-フェニル安息香酸メチル (410 mg, 1.69 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に2規定塩酸を加え、析出した結晶を濾取して、標題化合物の粗生成物 (371 mg, 96.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.93 (3H, s), 7.29 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.40–7.53 (3H, m), 7.73–7.77 (3H, m), 12.60 (1H, s).

#### (3) N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル]-2-メトキシ-4-フェニルベンズアミド

原料として、2-メトキシ-4-フェニル安息香酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：97.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.19 (3H, s), 7.25 (1H, m), 7.38–7.53 (4H, m), 7.62–7.65 (3H, m), 8.12 (2H, s), 8.35 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 10.15 (1H, br s).

(4) N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-4-フェニルベンズアミド (化合物番号262)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-4-フェニルベンズアミド (100mg, 0.24mmol) のジクロロメタン (5mL) 溶液に1M三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液 (0.71mL, 0.71mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=5:1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (69.3mg, 71.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.20 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.39–7.51 (3H, m), 7.60–7.64 (3H, m), 7.70 (1H, br s), 8.15 (2H, s), 8.19 (1H, br s), 11.59 (1H, s).

例263：化合物番号263の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)チアゾール

原料として、2',5'-ジフルオロアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例231(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.45 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.11–7.17 (1H, m), 7.19 (2H, s), 7.28–7.36 (1H, m), 7.65–7.71 (1H, m).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)]

チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物番号 263)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-(2, 5-ジフルオロフェニル) チアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 36.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.09 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.22-7.30 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.53 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.77-7.84 (1H, m), 7.94 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 11.89 (1H, bs), 12.12 (1H, bs).

例264: 化合物番号264の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-(4-メトキシフェニル) チアゾール

原料として、4'-メトキシアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例231

(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 85.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.76 (3H, s), 6.82 (1H, s), 6.92 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.01 (2H, s), 7.72 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-(4-メトキシフェニル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物番号264)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-(4-メトキシフェニル) チアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 16.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.80 (3H, s), 7.01 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.50-7.55 (2H, m), 7.86 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 11.90 (1H, bs), 12.04 (1H, bs).

例265: 化合物番号265の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール原料として、3'-(トリフルオロメチル)アセトフェノン、及びチオウレアを用いて例231(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：94.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.19 (2H, s), 7.27 (1H, s), 7.61 (2H, dd,  $J=3.9, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.07–8.13 (2H, m).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル}ベンズアミド (化合物番号265)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：31.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.13 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, s), 8.24–8.27 (2H, m), 12.16 (2H, bs).

例266：化合物番号266の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル)チアゾール

原料として、2', 3', 4', 5', 6'-ペンタフルオロアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例231(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：86.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.19 (2H, s), 6.83 (1H, s).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物番号266)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル)チアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：23.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.08 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 11.85 (1H, bs), 12.15 (1H, bs).

例267：化合物番号267の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-メチルベンゾフェノンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：8.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.50 (3H, s), 6.98 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6\text{ Hz}$ ), 7.48-7.64 (4H, m), 7.72 (2H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 8.57 (1H, s), 12.18 (1H, s), 12.34 (1H, br. s).

例268：化合物番号268の化合物の製造

2-ヒドロキシ-N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号254; 175 mg, 0.5 mmol)の四塩化炭素(5 mL)溶液に、鉄(3 mg, 0.05 mmol)、臭素(129  $\mu\text{l}$ , 2.5 mmol)を加え、50℃で12時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1)で精製して、標題化合物の白色結晶(184.2 mg, 72.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.92-7.98 (1H, m), 8.06



(1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.27–8.32 (1H, m), 11.31 (1H, s).

参考例1：N-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドの製造

5-クロロサリチル酸 (173 mg, 1 mmol)、2,4-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (229 mg, 1 mmol)、トルエン (5 mL) の混合物に、三塩化リン (44  $\mu$ L, 0.5 mmol) 加え、4.5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (26.3 mg, 6.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.03 (1H, dd,  $J=8.7, 0.6$  Hz), 7.43–7.48 (2H, m), 7.91 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.96 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.49 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 11.26 (1H, s).

参考例2：N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドの製造

5-クロロサリチル酸 (173 mg, 1 mmol)、2-(トリフルオロメチル)アニリン (161 mg, 1 mmol)、三塩化リン (44  $\mu$ L, 0.5 mmol)、モノクロロベンゼン (5 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下に3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、n-ヘキサン (50 mL) を添加し、析出した粗結晶を濾取して酢酸エチル (50 mL) に溶解した。酢酸エチル溶液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、標題化合物の白色結晶 (183 mg, 58.0%)

を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 10.76 (1H, s), 12.22 (1H, s).

参考例3: N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドの製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて参考例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 21.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.80-7.85 (2H, m), 7.97 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 10.80 (1H, s), 12.26 (1H, s).

参考例4: N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアミドの製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて参考例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 50.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.48-7.52 (1H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.92-7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, s), 10.64 (1H, s), 11.60 (1H, s).

参考例5: N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアミドの製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて参考例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：37.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.68 (1H, s), 11.52 (1H, br s).

参考例6：N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドの製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて参考例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：75.0%、白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.74 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.95 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 10.65 (1H, s), 11.59 (1H, s).

参考例7：N-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアミドの製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて参考例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：34.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.73 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 11.15 (1H, s), 12.42 (1H, s).

試験例 1 : NF- $\kappa$ B 活性化阻害測定

NF- $\kappa$ B 活性化阻害作用を Hill らの方法 (「セル (Cell)」, (米国), 1993 年, 第 73 巻, 第 2 号, p. 395-406 参照。)を参考にして実施した。NF- $\kappa$ B 結合配列 (TGGGGACTTTCCGC) を 5 個連結 (タンデムに) したオリゴヌクレオチドをホタルルシフェラーゼ遺伝子 (Luc) の上流に組み込んだプラスミド (pNF- $\kappa$ B-Luc Reporter Plasmid: STRATAGENE 社製) をトランスフェクション試薬 (Effectene, QIAGEN 社製) を用いてヒト肝癌由来細胞株 HepG2 に QIAGEN 社のプロトコールに従いトランスフェクトして、6~24 時間培養した。その後、被検化合物の存在下又は非存在下で、TNF- $\alpha$  (40 ng/ml) を加えて 4 時間培養した後、細胞内ノールシフェラーゼ活性をピッカジーン LT (東洋インキ社製) 及び化学発光測定装置、(SPECTRAFLUORPLUS、TECAN 社製) を用いて測定した。被検化合物非存在下におけるルシフェラーゼ活性値に対しての比率で阻害率を求めた。被検化合物 10  $\mu$ g/ml 及び 1  $\mu$ g/ml 存在下における NF- $\kappa$ B 活性化阻害率を下記の表に示す。

化合物番号	NF- $\kappa$ B 活性化阻害率 (%)	
	薬物濃度 10 $\mu$ g/mL	薬物濃度 1 $\mu$ g/mL
1	97.1	90.9
2	95.6	93.3
3	94.3	81.5
4	97.5	95.7
5	99.2	96.5
6	98.6	94.9
7	85.4	86.6
8	99.2	92.0
9	99.6	92.2
10	99.4	95.8

1 1	9 8 . 3	9 2 . 9
1 2	9 9 . 2	8 6 . 3
1 3	9 6 . 0	7 6 . 8
1 4	9 8 . 3	9 4 . 7
1 5	9 9 . 2	9 4 . 5
1 6	9 9 . 4	4 2 . 7
1 7	9 9 . 1	7 4 . 9
1 8	9 8 . 5	5 9 . 7
1 9	9 6 . 9	9 5 . 5
2 0	9 4 . 9	9 1 . 1
2 1	9 0 . 1	5 3 . 3
2 2	9 7 . 1	8 3 . 9
2 3	9 6 . 8	9 1 . 8
2 4	9 8 . 3	9 2 . 3
2 5	9 9 . 6	9 6 . 4
2 6	9 5 . 4	9 3 . 3
2 7	9 7 . 9	9 3 . 8
2 8	9 7 . 8	7 9 . 5
2 9	9 2 . 9	8 1 . 7
3 0	9 5 . 3	8 2 . 1
3 2	9 9 . 0	9 0 . 4
3 3	9 7 . 0	3 0 . 7
3 4	9 8 . 7	9 0 . 7
3 5	9 6 . 4	8 8 . 2
3 7	9 4 . 5	N.T.
3 8	8 7 . 1	1 6 . 0

3 9	8 2 . 2	2 3 . 7
4 0	9 6 . 0	4 4 . 9
4 1	9 5 . 9	4 2 . 2
4 2	9 8 . 1	8 4 . 4
4 4	6 7 . 5	N.T.
4 5	6 3 . 4	N.T.
4 6	8 8 . 4	2 0 . 5
4 7	9 7 . 2	5 1 . 8
4 8	9 8 . 7	9 6 . 2
4 9	8 9 . 1	1 9 . 4
5 0	9 6 . 0	6 9 . 9
5 1	9 8 . 2	9 0 . 5
5 2	9 7 . 3	9 6 . 4
5 3	9 4 . 5	9 3 . 3
5 4	8 6 . 5	N.T.
5 5	8 8 . 6	1 0 . 8
5 6	9 5 . 1	8 9 . 4
5 7	9 1 . 9	N.T.
5 8	9 5 . 0	8 8 . 2
5 9	9 4 . 7	4 1 . 9
6 0	9 9 . 1	9 4 . 0
6 1	9 7 . 2	9 5 . 1
6 2	8 6 . 9	3 7 . 0
6 3	8 5 . 0	8 5 . 4
6 4	9 4 . 1	8 4 . 9
6 5	8 9 . 8	8 3 . 3

7 1	9 5 . 0	8 9 . 6
7 2	9 5 . 0	9 4 . 6
7 3	9 7 . 9	9 3 . 1
7 4	9 7 . 5	6 4 . 0
7 5	8 2 . 2	5 8 . 1
8 0	7 3 . 0	4 6 . 3
8 1	9 6 . 3	9 5 . 0
8 2	9 6 . 8	9 4 . 0
8 3	9 8 . 3	9 5 . 7
8 4	9 6 . 6	9 2 . 6
8 5	9 8 . 9	9 4 . 7
8 6	9 8 . 7	9 6 . 7
8 7	9 5 . 9	9 3 . 1
8 8	9 7 . 1	9 4 . 8
8 9	9 7 . 4	9 6 . 7
9 0	9 4 . 1	8 8 . 9
9 1	9 6 . 7	8 6 . 3
9 2	9 7 . 9	9 3 . 8
9 3	9 7 . 2	8 4 . 5
9 4	9 3 . 4	7 6 . 6
9 5	9 8 . 5	9 1 . 8
9 6	9 9 . 1	9 4 . 6
9 7	9 7 . 8	9 5 . 8
9 8	8 6 . 4	8 1 . 8
9 9	9 8 . 0	5 4 . 3
1 0 0	9 5 . 1	8 5 . 6

1 0 1	8 2 . 0	1 7 . 7
1 0 2	9 8 . 3	8 9 . 3
1 0 4	9 9 . 2	9 7 . 2
1 0 5	9 7 . 5	9 4 . 6
1 0 6	9 2 . 1	9 2 . 3
1 0 7	9 6 . 2	9 4 . 9
1 0 8	8 8 . 4	4 1 . 5
1 1 0	9 8 . 7	9 6 . 5
1 1 1	9 9 . 7	9 6 . 5
1 1 2	9 5 . 7	9 6 . 5
1 1 3	9 6 . 2	9 0 . 5
1 1 4	9 8 . 2	9 1 . 8
1 1 5	9 8 . 4	9 0 . 7
1 1 6	9 7 . 3	9 0 . 0
1 1 7	9 2 . 6	9 2 . 8
1 1 8	9 9 . 5	9 5 . 0
1 1 9	8 6 . 9	8 5 . 4
1 2 0	9 7 . 5	8 8 . 6
1 2 1	9 5 . 5	9 2 . 9
1 2 2	9 6 . 9	9 5 . 1
1 2 3	9 6 . 8	9 1 . 8
1 2 4	9 7 . 0	9 4 . 2
1 2 5	9 6 . 8	8 4 . 5
1 2 6	9 2 . 8	7 7 . 1
1 2 7	9 7 . 1	8 5 . 4
1 2 8	9 5 . 1	9 1 . 4



1 2 9	7 1 . 8	N.T.
1 3 0	7 0 . 6	N.T.
1 3 1	8 8 . 7	4 9 . 1
1 3 3	9 5 . 6	9 1 . 0
1 3 4	9 6 . 3	8 9 . 1
1 3 5	9 9 . 2	8 6 . 2
1 3 6	9 9 . 4	9 1 . 0
1 3 7	9 2 . 6	8 6 . 3
1 3 8	9 8 . 1	8 9 . 6
1 3 9	9 4 . 7	9 0 . 8
1 4 0	8 2 . 0	7 0 . 9
1 4 1	9 7 . 9	8 2 . 4
1 4 2	9 5 . 7	3 2 . 4
1 4 3	9 6 . 8	3 8 . 3
1 4 4	5 6 . 4	N.T.
1 4 6	9 8 . 5	9 1 . 2
1 4 7	9 1 . 0	3 8 . 9
1 4 9	8 7 . 1	3 7 . 4
1 5 1	9 8 . 2	8 5 . 8
1 5 2	9 5 . 3	3 5 . 1
1 5 3	9 7 . 1	8 8 . 3
1 5 4	9 3 . 3	8 3 . 0
1 5 5	9 0 . 2	1 1 . 2
1 5 6	9 5 . 7	9 3 . 8
1 5 7	9 8 . 8	5 2 . 6
1 5 8	9 6 . 8	5 2 . 4

1 6 0	9 6 . 5	6 9 . 6
1 6 1	9 7 . 6	9 4 . 2
1 6 2	9 7 . 9	9 3 . 8
1 6 3	9 7 . 4	9 2 . 1
1 6 4	9 8 . 3	9 7 . 6
1 6 5	9 9 . 4	9 5 . 9
1 6 6	9 6 . 4	9 4 . 1
1 6 7	9 8 . 7	7 6 . 4
1 6 8	9 7 . 8	4 6 . 7
1 6 9	9 5 . 9	3 1 . 6
1 7 1	9 8 . 1	9 0 . 6
1 7 2	9 6 . 4	9 3 . 7
1 7 3	9 8 . 3	8 6 . 4
1 7 4	8 9 . 6	N.T.
1 7 6	9 9 . 5	9 6 . 0
1 7 7	9 9 . 4	8 7 . 8
1 7 8	8 9 . 7	N.T.
1 7 9	9 3 . 4	9 2 . 5
1 8 0	9 3 . 7	9 0 . 7
1 8 1	9 5 . 1	N.T.
1 8 2	9 0 . 2	8 5 . 3
1 8 3	8 6 . 8	N.T.
1 8 4	6 3 . 8	5 3 . 6
1 8 5	9 5 . 2	8 8 . 4
1 8 6	9 8 . 7	9 6 . 5
1 8 7	9 4 . 4	8 5 . 3

188	92.4	92.6
189	93.8	20.0
190	69.7	N.T.
191	67.2	N.T.
192	94.4	83.6
193	82.0	N.T.
194	71.7	N.T.
195	98.1	90.5
196	87.6	28.8
197	96.1	70.1
198	88.7	46.1
199	98.4	96.4
200	97.7	95.0
201	97.5	86.8
202	92.4	84.5
204	97.8	93.6
205	96.8	87.8
206	89.6	36.3
207	95.9	92.5
208	78.8	N.T.
210	72.1	N.T.
211	67.0	N.T.
212	95.0	79.7
213	89.4	85.1
214	95.9	70.2
215	97.3	90.7

2 1 6	8 2. 8	5 5. 8
2 1 8	9 4. 2	8 0. 7
2 1 9	9 6. 0	8 2. 2
2 2 0	5 8. 6	5 0. 8
2 2 1	8 4. 0	5 1. 9
2 2 2	9 1. 3	4 9. 6
2 2 3	6 0. 4	3 3. 3
2 2 4	9 6. 5	8 7. 6
2 2 5	7 8. 6	3 4. 6
2 2 6	8 5. 8	4 5. 0
2 2 7	9 0. 3	3 1. 8
2 2 8	9 0. 0	6 6. 9
2 2 9	9 0. 1	7 4. 0
2 3 0	8 4. 8	4 0. 8
2 3 1	9 4. 5	9 5. 9
2 3 2	8 5. 4	8 8. 2
2 3 3	8 4. 7	2 6. 6
2 3 4	6 3. 1	2 9. 1
2 3 5	8 1. 8	N.T.
2 3 6	5 6. 0	2 1. 4
2 3 7	8 1. 9	N.T.
2 3 8	9 0. 3	2 6. 1
2 4 0	9 2. 3	1 4. 3
2 4 1	7 8. 9	2 5. 5
2 4 2	8 5. 7	N.T.
2 4 3	9 5. 1	8 4. 2

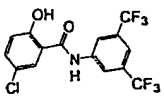
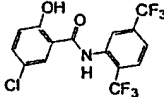
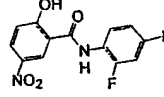
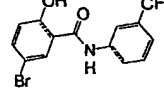
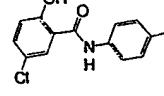
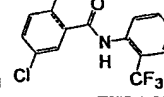
2 4 7	> 9 9 . 9	N.T.
2 4 8	> 9 9 . 9	> 9 9 . 9
2 4 9	9 0 . 7	8 6 . 6
2 5 0	9 5 . 4	9 4 . 2
2 5 1	9 6 . 8	9 3 . 6
2 5 2	9 6 . 3	9 3 . 9
2 5 3	9 9 . 5	9 6 . 3
2 5 5	N.T.	> 9 9 . 9
2 5 6	N.T.	9 2 . 1
2 5 7	N.T.	> 9 9 . 9
2 5 8	N.T.	> 9 9 . 9
2 5 9	N.T.	> 9 9 . 9
2 6 0	N.T.	> 9 9 . 9
2 6 1	N.T.	> 9 9 . 9
2 6 2	N.T.	> 9 9 . 9
2 6 3	N.T.	> 9 9 . 9
2 6 4	N.T.	> 9 9 . 9
2 6 5	N.T.	> 9 9 . 9
2 6 6	N.T.	> 9 9 . 9
2 6 7	N.T.	2 8 . 6
2 6 8	9 8 . 4	8 7 . 1

N.T. 試験せず

N-フェニルサリチルアミド誘導体の NF -  $\kappa$  B 阻害剤としての用途は国際公開第 99/65499号パンフレットの中に開示されているが、実際に NF -  $\kappa$  B 阻害活性を測定している化合物数は少なく、アニリン部分の置換基の位置も極限ら

れた置換基と置換位置でしか検討されていない。好適なアニリン部分の置換体として2-モノ置換体、4-モノ置換体及び2, 4-ジ置換体が挙げられているが、本発明の医薬に含まれる一般式(I)で表される化合物(アニリン部分が2, 5-ジ置換体または3, 5-ジ置換体である化合物)については示唆ないし教示はない。また、上記一般式(I)で表される化合物のうち、アニリン部分の置換基としてトリフルオロメチル基を有する化合物については言及されていない。N-フェニルサリチルアミド誘導体の抗炎症薬としての用途については欧州特許第0221211号明細書、特開昭62-99329号公報、及び米国特許第6117859号明細書に開示されており、その中でアニリン部分へのモノトリフルオロメチル基の導入について開示されている。しかしながら、モノ置換体では低濃度でのNF- $\kappa$ B阻害活性が無くなってしまうことから、ジ置換体の方がはるかに優れている。

本発明の医薬の有効成分として用いられる代表的化合物、国際公開第99/65499号パンフレットに示された化合物のうちNF- $\kappa$ B阻害活性が最も強い化合物、国際公開第99/65499号パンフレットにおいて動物試験を行っている代表的化合物、及びモノトリフルオロメチル置換体についてレポーターアッセイによる方法でNF- $\kappa$ B阻害活性の比較を行ってみると、本発明の医薬では低濃度(0.1  $\mu$ g/mL)でのNF- $\kappa$ B活性化阻害作用が国際公開第99/65499号パンフレットに開示された最も作用の強い化合物よりも約3~9倍阻害率が高いことがわかる。

化合物	NF - $\kappa$ B 活性化阻害率 (%)			備考
	10 $\mu$ g/ml	1 $\mu$ g/ml	0.1 $\mu$ g/ml	
	97.5	95.7	60.9	化合物番号 4
	96.3	95.0	27.0	化合物番号 81
	98.4	96.4	19.6	化合物番号 199
	92.7	88.7	6.8	国際公開第 99/65499 号 に記載の化合物
	86.5	- 63.8	- 82.9	国際公開第 99/65499 号 に記載の化合物
	89.6	88.0	- 20.9	モノトリフルオロメチル 置換体
	95.0	85.3	- 35.5	モノトリフルオロメチル 置換体
	92.9	41.6	- 18.44	モノトリフルオロメチル 置換体

試験例 2：リウマチ患者由来滑膜繊維芽細胞を用いた TNF  $\alpha$  刺激による IL-6、IL-8、PGE2 産生抑制試験

滑膜繊維芽細胞 (Human Synovocyte (RA-Positive)、東洋紡、T4040-05) を TNF  $\alpha$  10 ng/ml と被検化合物を含む培地で 3 日間培養し、上清中の IL-6、IL-8 を ELISA 法にて、PGE2 (prostaglandin E2) を EIA 法にて測定した。結果を以下の表に示す。

化合物番号	メディエーター遊離抑制 IC <sub>50</sub> (nM)		
	IL-6	IL-8	PGE 2
4	294	450	388
6	352	351	358
11	247	377	389
22	665	869	N. T.
23	540	876	809
24	593	N. T.	N. T.
25	452	N. T.	N. T.
27	355	527	532
51	874	832	863
63	513	786	439
73	337	670	662
83	< 10	62	< 10
86	565	N. T.	562
88	88	N. T.	33
90	24	373	38
93	130	753	47
94	N. T.	N. T.	266
125	903	N. T.	966
135	61	N. T.	41
140	808	N. T.	21
187	649	N. T.	414
199	309	458	68
201	317	599	53
207	641	832	834

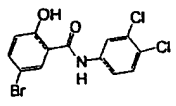
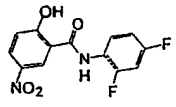
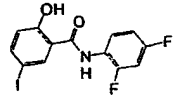
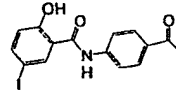
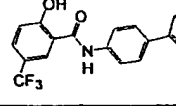
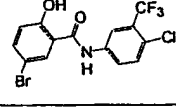
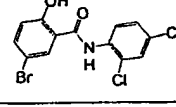
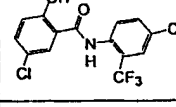
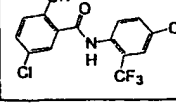


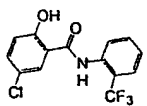
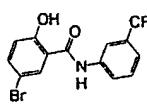
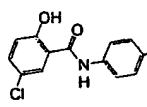
N.T. 試験せず

同様にして、国際公開第99/65499号パンフレットに記載の化合物及びモノトリフルオロメチル置換体、及びいくつかの同種の置換基で置換位置の異なるジ置換体についてTNF $\alpha$ 刺激下でのIL-6, IL-8, PGE2産生抑制活性について比較をした。その結果、国際公開第99/65499号パンフレットに記載の化合物には50%阻害濃度が1000nM以下となるような強いIL-8産生抑制活性が認められなかった。また、欧州特許第0221211号明細書、特開昭62-99329号公報、及び米国特許第6117859号明細書に開示されたモノトリフルオロメチル置換体には1000nM以下の濃度でのIL-8産生抑制活性が認められず、1000nM以下では炎症性メディエーター遊離抑制活性を示さないものも認められた。また、同じ種類の置換基を用いた場合にも、国際公開第99/65499号パンフレットにおいて好ましいとされている2, 4-ジ置換体では1000nM以下での炎症性メディエーター遊離抑制活性を示さないものも認められた。このことは、国際公開第99/65499号パンフレットで好ましいとしている2位又は4位置換体、あるいは2, 4-ジ置換体はNF- $\kappa$ B活性化阻害及び炎症性メディエーター産生抑制については最適ではなく、一方、本発明における2, 5又は3, 5-ジ置換体はNF- $\kappa$ B活性化阻害による炎症性メディエーターの産生を強力に抑制する化合物として最適であることを示している。

更に、化合物番号83、88、90及び135の化合物、特に化合物番号83の化合物は、TNF $\alpha$ 刺激下でのIL-6、IL-8及びPGE2の産生を特に強力に抑制した。これらの化合物の構造上の特徴は、上記一般式(I)においてEが2, 5-ジ置換フェニル基であることである。従って、上記一般式(I)においてEが2, 5-ジ置換フェニル基である化合物、更に好適には、2, 5-ジ置換フェニル基（該置換基の少なくとも1個はトリフルオロフェニル基である）である化合物、最も好適には、2, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基で

ある化合物は、炎症性メディエーター、とりわけ、IL-6及び／又はIL-8及び／又はPGE2が関与する疾患の予防及び／又は治療に最適であることを示している。

化合物	メディエーター遊離抑制 IC <sub>50</sub> (nM)			備考
	IL-6	IL-8	PGE2	
	205	> 1000 (- 12%)	208	国際公開第 99/65499 号 に記載の化合物
	248	> 1000 (- 4.5%)	62	国際公開第 99/65499 号 に記載の化合物
	85	> 1000 (- 23%)	730	国際公開第 99/65499 号 に記載の化合物
	82	> 1000 (- 5.9%)	> 1000 (- 3.9%)	国際公開第 99/65499 号 に記載の化合物
	140	> 1000 (- 67%)	292	国際公開第 99/65499 号 に記載の化合物
	91	> 1000 (16%)	57	参考例 5 の化合物
	> 1000 (27%)	> 1000 (16%)	> 1000 (10%)	参考例 7 の化合物
	> 1000 (- 17%)	> 1000 (- 43%)	> 1000 (20%)	参考例 3 の化合物
	202	> 1000 (- 70%)	> 1000 (1.2%)	参考例 1 の化合物

	887	> 1000 (14%)	676	参考例 2 の化合物
	690	> 1000 (16%)	413	参考例 4 の化合物
	> 1000 (36%)	> 1000 (4.2%)	> 1000 ( - 24%)	参考例 6 の化合物

( ) 内は 1000nM での阻害率 (%) を表す。

### 試験例 3 : マウスのコラーゲン性関節炎抑制試験

6 週齢のマウスにマウスコラーゲン抗体カクテル (chondrex 社製) を静脈内注射し、3 日後に LPS を静脈内注射し関節炎を惹起した。適当な希釈剤に懸濁した披検物質又は希釈剤のみ (negative control) を LPS 投与一日前から一日 1 回経口投与し、前後左右の足関節の臨床症状を経日的にスコア化して記録した。本発明の医薬 (化合物番号 4 及び 199) の結果を第 1 図に示す。

### 試験例 4 : 即時型アレルギー反応抑制試験 (Ear swelling test)

抗 DNP-I g E を静脈内投与して感作した NC/NGA マウスに被験薬剤を腹腔内投与した。投与 2 時間後耳介にオリーブオイルに溶解したピクリルクロライドを塗布してアレルギー性炎症反応を惹起し、耳介の腫脹を経時測定し、薬物投与群とコントロール群と比較した。本発明の医薬 (化合物番号 4) についての結果を第 2 図に示す。

### 試験例 5 : マウス II 型コラーゲン誘導関節炎抑制試験

Balb/c マウスに heterologous type II collagen を Freund の完全アジュバントと共に皮下又は腹腔内に投与、免疫し、その 21 日後に heterologous type II collagen を Freund の不完全アジュバントと共に皮下又は腹腔内に投与、再度免疫し、関節炎を発症させた。

その際、適当な希釈剤に懸濁した披検物質又は希釈剤のみ (negative control) を 1 回目の免疫の日より 2 日に 1 度腹腔内投与し、2 回目の免疫以後に発症する

関節炎を前後左右の足関節の臨床症状を経日的にスコア化して記録した。本発明の医薬を10mg/kg 投与時の投与開始後44日目のコントロールのスコアを100%とした時の関節炎臨床症状の悪化率(%)は、37.5(化合物番号4)、76.5(化合物番号90)、56.2(化合物番号11)、64.0(化合物番号88)、0.0(化合物番号83)であった。

#### 試験例6：ラット心筋虚血再灌流障害抑制試験

7～9週齢のラットの左冠動脈を縛り虚血状態とし、25分後に、適当な希釈剤に懸濁した被検物質又は希釈剤のみ(negative control)を腹腔内投与し、30分後再灌流させ、24時間後虚血部分の心筋の壊死率を測定した。

本発明の医薬(化合物番号4)は、5mg/kgの投与で、コントロールと比較し、心筋の壊死を60%抑制した。

#### 試験例7：正常冠状動脈血管平滑筋細胞の増殖刺激下での増殖抑制試験

正常冠状動脈血管平滑筋細胞(Cryo CSMC)を被験物質存在または非存在下で0.5%FBSとInsulin(5μg/ml)含有DMEM培地にて2時間培養後、増殖刺激としてFGFとEGFを添加し、72時間培養し細胞の増殖をMTSアッセイにて測定した。

結果を下記表に示す

化合物番号	増殖阻害率(%)	
	化合物濃度	
	500nM	250nM
4	92.2	87.9
6	94.8	88.0
23	89	31.6
29	90.4	52.2
19	88.6	34.0
90	95.2	89.5
140	86.1	4.3

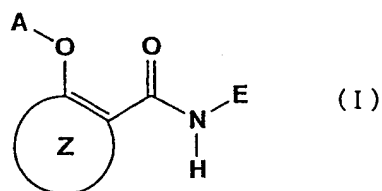
71	92.4	81.6
11	91.4	86.7
51	86.6	26.2
201	84.4	59.8
93	87.2	12.1
199	84.6	35.1
207	84	52.5
253	91	84.1
268	9.8	5.6
83	87.9	27.1

#### 産業上の利用可能性

本発明の医薬は、NF- $\kappa$ B活性化に起因する疾患及び炎症性サイトカイン産生過剰に起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 下記一般式 (I):



(式中、

Aは、水素原子又はアセチル基を表し、

Eは、2, 5-ジ置換若しくは3, 5-ジ置換基フェニル基、又は置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基（ただし、該ヘテロアリール基が、①式 (I) 中の-C(=O)NH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く）を表し、

環Zは、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-C(=O)NH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン、又は式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-C(=O)NH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す）で表される化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF-κB活性化阻害作用を有する医薬。

2. Aが水素原子である請求の範囲第1項に記載の医薬。

3. 環Zが、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>のアレーン（該アレーンは、式-O-A（式中、Aは一般式 (I) における定義と同義である）及び式-C(=O)NH-E（式中、Eは一般式 (I) における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい）、又は5ないし10員のヘテロアレーン（該ヘテロアレーンは、式-O-A（式中、Aは一般式 (I) における定義と同義である）及び式-C(=O)NH-E（式中、Eは一般式 (I) における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい））で表される化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF-κB活性化阻害作用を有する医薬。

H-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい）である請求の範囲第1項又は第2項のいずれか1項に記載の医薬。

4. 環Zが、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環、又は式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいナフタレン環である請求の範囲第3項に記載の医薬。

5. 環Zが、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にハロゲン原子をさらに有するベンゼン環である請求の範囲第4項に記載の医薬。

6. 環Zがナフタレン環である請求の範囲第4項に記載の医薬。

7. Eが、2, 5-ジ置換フェニル基又は3, 5-ジ置換基フェニル基である請求の範囲第1項ないし第6項のいずれか1項に記載の医薬。

8. Eが、2, 5-ジ置換フェニル基（該置換基のうち少なくとも1個はトリフルオロメチル基である）又は3, 5-ジ置換フェニル基（該置換基のうち少なくとも1個はトリフルオロメチル基である）である請求の範囲第7項に記載の医薬。

9. Eが3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基である請求の範囲第8項に記載の医薬。

10. Eが、置換基を有していてもよい単環式ヘテロアリアル基又は置換基を有していてもよい多環式ヘテロアリアル基（ただし、該ヘテロアリアル基が多環式である場合には、式（I）中の-CONH-基に直結する環がベンゼン環であるものを除く）である請求の範囲第1項ないし第6項のいずれか1項に記載の医薬。

11. Eが、置換基を有していてもよい5員の単環式ヘテロアリール基である請求の範囲第10項に記載の医薬。

12. 下記物質群δより選択される1又は2以上の物質の遺伝子の発現抑制剤である請求の範囲第1項ないし第11項のいずれか1項に記載の医薬。

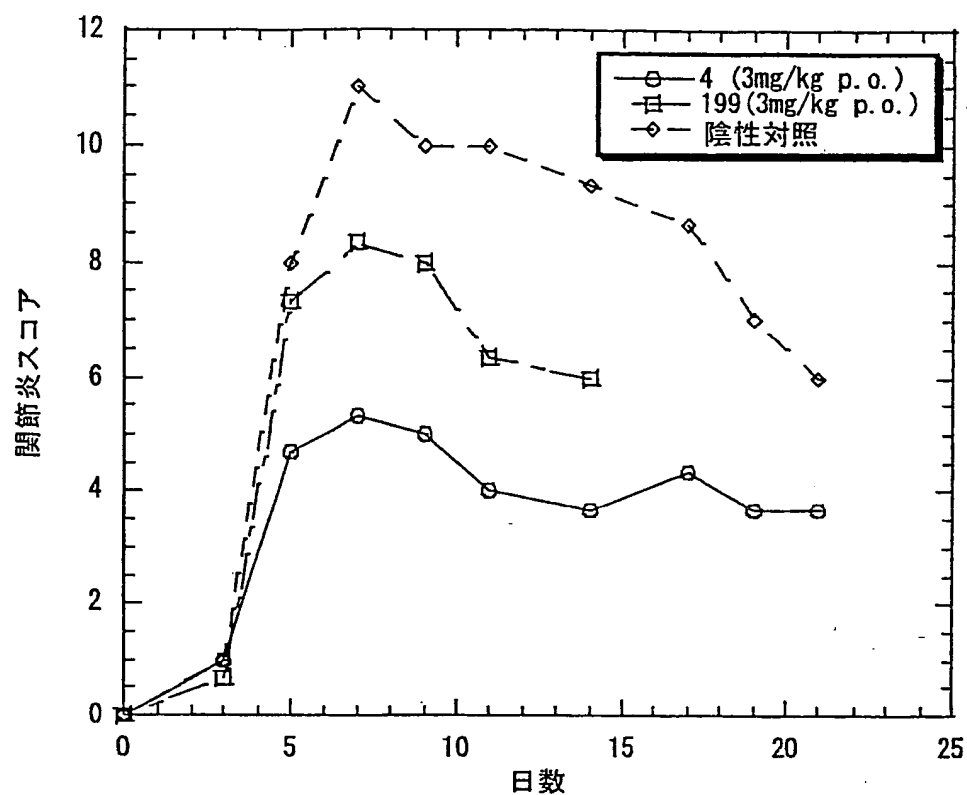
〔物質群δ〕腫瘍壊死因子(TNF)、インターロイキン-1、インターロイキン-2、インターロイキン-6、インターロイキン-8、顆粒球コロニー刺激因子、インターフェロンβ、細胞接着因子であるICAM-1、VCAM-1、ELAM-1、ニトリックオキシド合成酵素、シクロオキシゲナーゼ、主要組織適合抗原系クラスI、主要組織適合抗原系クラスII、β2-ミクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイドA、アンジオテンシノーゲン、補体B、補体C4、c-myc、HIVの遺伝子由来の転写産物、HTLV-1の遺伝子由来の転写産物、シミアンウイルス40の遺伝子由来の転写産物、サイトメガロウイルスの遺伝子由来の転写産物、及びアデノウイルスの遺伝子由来の転写産物

13. 炎症性メディエーター産生遊離抑制剤又は免疫抑制剤である請求の範囲第1項ないし第11項のいずれか1項に記載の医薬。

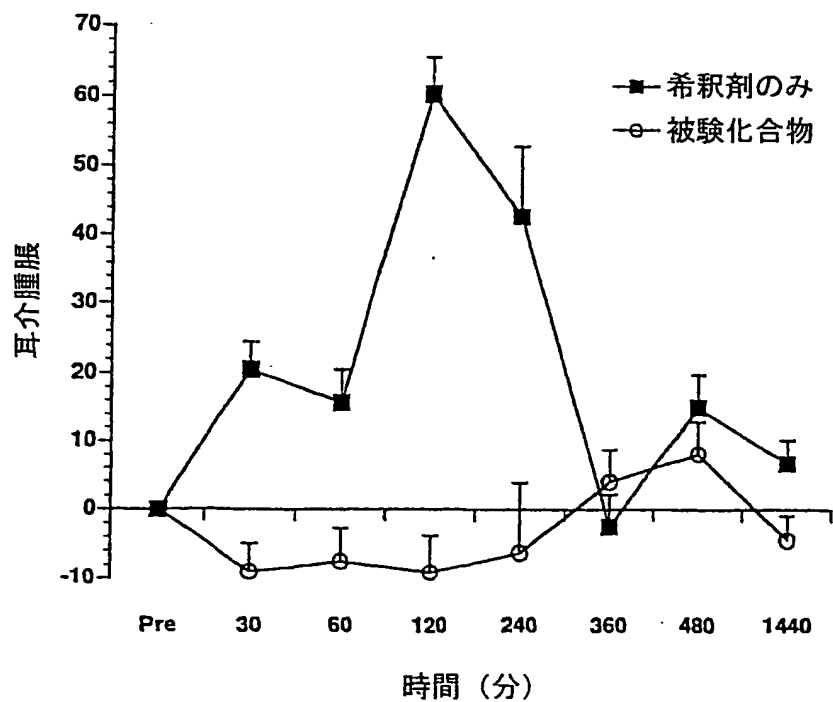
14. 慢性関節リウマチの予防及び／又は治療のための請求の範囲第1項ないし第11項のいずれか1項に記載の医薬。



第1図



第2図





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07119

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/167, 31/18, 31/275, 31/381, 31/40, 31/404, 31/4164,  
31/421, 31/422, 31/426, 31/433, 31/437, 31/4402, 31/445,  
31/451, 31/455, 31/47, 31/498, 31/505, 31/5375, 31/5377,  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/167, 31/18, 31/275, 31/381, 31/40, 31/404, 31/4164,  
31/421, 31/422, 31/426, 31/433, 31/437, 31/4402, 31/445,  
31/451, 31/455, 31/47, 31/498, 31/505, 31/5375, 31/5377

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/12588 A1 (Mercian Corp.), 22 February, 2001 (22.02.01), Full text & EP 1219596 A	1-4, 7, 8, 12-14 6, 9-11
P, X	WO 02/49632 A1 (P26316 AL MOLECULAR DESIGN, INC.), 27 June, 2002 Full text & AU 200202268	1-14
P, X	WO 02/076918 A1 (SUNOLY INC.), 03 October, 2002 (03.10.02), Full text & EP 1314712 A1	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
06 August, 2003 (06.08.03)

Date of mailing of the international search report  
19 August, 2003 (19.08.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07119

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/65449 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 23 December, 1999 (23.12.99), Full text & JP 2002-518307 A	1-14
X	JP 4-217916 A (Japan Tobacco Inc.), 07 August, 1992 (07.08.92),	1-4, 7, 8, 12, 13
Y	Particularly, test compound 105 (Family: none)	5, 6, 9-11, 14
X	WO 02/28819 A1 (THE RESEARCH FOUNDATION OF STATE UNIVERSITY OF NEW YORK),	1-5, 7-9, 12, 13
Y	11 April, 2002 (11.04.02), & EP 1328507 A1	6, 10, 11, 14
X	MORI, T. et al., "Inhibitory effect of amino- benzoic acid derivatives on hemolytic reaction in vitro", Yakugaku Zasshi, Vol.95, No.12, (1975), pages 1477 to 1482	1-4, 7, 12, 13 5, 6, 8-11, 14
Y	OHSUGI, Y. et al., "Inhibitory effect of bis (2-hydroxybenzamido) benzoic acid derivatives on reagin-mediated passive cutaneous anaphylaxis (PCA) in rats", Yakugaku Zasshi, Vol.96, No.2, (1976), pages 165 to 169	1-4, 7, 12, 13 5, 6, 8-11, 14
X	WO 01/10865 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 15 February, 2001 (15.02.01),	1-4, 10-14 5-9
Y	Particularly, compound of referral example 23-345 & EP 1205478 A1	
X	WO 99/24404 A1 (AMGEN INC.), 20 May, 1999 (20.05.99),	1-4, 10, 12-14 5-9, 11
Y	& JP 2001-522834 A	
X	ROBERT-PIESSARD, S. et al., "Synthesis and anti- inflammatory activity of N-(4,6-dimethylpyridin-2- yl) $\beta$ -ketoamides and derivatives", Pharmaceutical Science, Vol.3, No.5/6, 1997, pages 295 to 299	1-4, 6, 10, 12-14 5, 7-9
Y	DAIDONE, G. et al., "Synthesis and evaluation of the analgesic and antiinflammatory activities of N-substituted salicylamides", Farmaco, Vol.44, No.5, 1989, pages 465-73	1-3, 10, 12-14 4-9, 11
X	EP 317991 A2 (HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INC.), 31 May, 1989 (31.05.89), Examples 1, 2, 4 & JP 2-138260 A Particularly, examples 1, 2, 4	1-3, 10, 12, 13 4-9, 11, 14
Y		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07119

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	EP 198456 A2 (SS PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 22 October, 1986 (22.10.86), Compound 31 & JP 62-30780 A Particularly, compound 31	1-3, 10, 12, 13 4-9, 11, 14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07119

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: 1-14 (parts)  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
(See extra sheet)
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07119

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61P29/00, 37/06, 43/00, A61K31/222

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

## Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/222

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

## Continuation of Box No. I-2 of continuation of first sheet (1)

The active ingredients of pharmaceutical compositions of claims 1-14 include an extremely wide range of compounds and it is difficult to make complete search on all of them. Further, only a few of the active ingredients are disclosed in the description within the meaning of PCT Article 5.

Thus, claims 1-14 and the description do not comply with the prescribed requirements to such an extent that a meaningful search cannot be carried out.

In this international search report, therefore, prior art search on the inventions of claims 1-14 has been made within a reasonable effort on the basis of compounds concretely described in the description.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>1</sup> A61K31/167, 31/18, 31/275, 31/381, 31/40, 31/404, 31/4164, 31/421, 31/422, 31/426, 31/433, 31/437, 31/4402, 31/445, 31/451, 31/455, 31/47, 31/498, 31/505, 31/5375, 31/5377, A61P29/00, 37/06, 43/00, A61K31/222		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>1</sup> A61K31/167, 31/18, 31/275, 31/381, 31/40, 31/404, 31/4164, 31/421, 31/422, 31/426, 31/433, 31/437, 31/4402, 31/445, 31/451, 31/455, 31/47, 31/498, 31/505, 31/5375, 31/5377, A61K31/222		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用する電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO 01/12588 A1 (メルシヤン株式会社) 2001.02.22, 全文 & EP 1 219596 A1	1-4, 7, 8, 12-14 6, 9-11
P X	WO 02/49632 A1 (株式会社分子設計研究所) 2002.06.27, 全文 & AU 2002022683 A	1-14
P X	WO 02/076918 A1 (サントリー株式会社) 2002.10.03, 全文 & EP 1314712 A1	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 06.08.03	国際調査報告の発送日 19.08.03	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 安藤 倫世	4 P 3230
電話番号 03-3581-1101 内線 3451		



C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 99/65449 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 1999.12.23, 全文 & JP 2002-518307 A	1-14
X Y	JP 4-217916 A (日本たばこ産業株式会社) 1992.08.07, 特に被験 化合物105 (ファミリーなし)	1-4, 7, 8, 12, 13 5, 6, 9-11, 14
X Y	WO 02/28819 A1 (THE RESEARCH FOUNDATION OF STATE UNIVERSITY OF NEW YORK) 2002.04.11, & EP 1328507 A1	1-5, 7-9, 12, 13 6, 10, 11, 14
X Y	MORI, T. et al., "Inhibitory effect of aminobenzoic acid der ivatives on hemolytic reaction in vitro", Yakugaku Zasshi Vo l.95, No.12, (1975), p1477-1482	1-4, 7, 12, 13 5, 6, 8-11, 14
X Y	OHSUGI, Y. et al., "Inhibitory effect of bis(2-hydroxybenzam ido)benzoic acid derivatives on reagin-mediated passive cuta neous anaphylaxis (PCA) in rats", Yakugaku Zasshi, Vol.96, No.2, (1976) p165-169	1-4, 7, 12, 13 5, 6, 8-11, 14
X Y	WO 01/10865 A1 (武田薬品株式会社) 2001.02.15, 特に参考例化合 物23-345 & EP 1205478 A1	1-4, 10-14 5-9
X Y	WO 99/24404 A1 (AMGEN INC.) 1999.05.20 & JP 2001-522834 A	1-4, 10, 12-14 5-9, 11
X Y	ROBERT-PIESSARD, S. et al., "Synthesis and anti-inflammator y activity of N-(4,6-dimethylpyridin-2-yl) $\beta$ -ketoamides and derivatives", Pharmaceutical Sciences, Vol.3, No.5/6, 1997, p295-299	1-4, 6, 10, 12-14 4-9
X Y	DAIDONE, G. et al., "Synthesis and evaluation of the analge sic and antiinflammatory activities of N-substituted salicyl amides", Farmaco, Vol.44, No.5, 1989, p465-73	1-3, 10, 12-14 4-9, 11
X Y	EP 317991 A2 (HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 1989.05.31, Example1, 2, 4 & JP 2-138260 A, 特に実施例1, 2, 4	1-3, 10, 12, 13 4-9, 11, 14
X Y	EP 198456 A2 (SS PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1986.10.22, comp ound 31 & JP 62-30780 A 特に化合物31	1-3, 10, 12, 13 4-9, 11, 14

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 1-14の一部 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
別紙参照。
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 第 I 欄の 2. について

請求の範囲 1-14 の発明の医薬組成物の有効成分は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第 5 条の意味において明細書に開示されているものは、請求の範囲 1-14 の発明の医薬組成物の有効成分の中のごく僅かな部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲 1-14 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、請求の範囲 1-14 の発明については、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行った。

## 特許協定条約

## PCT

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 A31322M	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP03/07119	国際出願日 (日.月.年) 05.06.03	優先日 (日.月.年) 10.06.02
出願人(氏名又は名称) 株式会社医薬分子設計研究所		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 5 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された磁気ディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 1-14の一部 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
別紙参照。
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K31/167, 31/18, 31/275, 31/381, 31/40, 31/404, 31/4164, 31/421, 31/422, 31/426, 31/433, 31/437, 31/4402, 31/445, 31/451, 31/455, 31/47, 31/498, 31/505, 31/5375, 31/5377, A61P29/00, 37/06, 43/00, A61K31/222

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K31/167, 31/18, 31/275, 31/381, 31/40, 31/404, 31/4164, 31/421, 31/422, 31/426, 31/433, 31/437, 31/4402, 31/445, 31/451, 31/455, 31/47, 31/498, 31/505, 31/5375, 31/5377, A61K31/222

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO 01/12588 A1 (メルシャン株式会社) 2001.02.22, 全文 & EP 1 219596 A1	1-4, 7, 8, 12-14 6, 9-11
P X	WO 02/49632 A1 (株式会社分子設計研究所) 2002.06.27, 全文 & AU 2002022683 A	1-14
P X	WO 02/076918 A1 (サントリー株式会社) 2002.10.03, 全文 & EP 1314712 A1	1-14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.08.03

国際調査報告の発送日

19.08.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

4P

3230

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

## C (続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 99/65449 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 1999.12.23, 全文 & JP 2002-518307 A	1-14
X Y	JP 4-217916 A (日本たばこ産業株式会社) 1992.08.07, 特に被験 化合物105 (ファミリーなし)	1-4, 7, 8, 12, 13 5, 6, 9-11, 14
X Y	WO 02/28819 A1 (THE RESEARCH FOUNDATION OF STATE UNIVERSITY OF NEW YORK) 2002.04.11, & EP 1328507 A1	1-5, 7-9, 12, 13 6, 10, 11, 14
X Y	MORI, T. et al., "Inhibitory effect of aminobenzoic acid der ivatives on hemolytic reaction in vitro", Yakugaku Zasshi Vo l.95, No.12, (1975), p1477-1482	1-4, 7, 12, 13 5, 6, 8-11, 14
X Y	OHSUGI, Y. et al., "Inhibitory effect of bis(2-hydroxybenzam ido)benzoic acid derivatives on reagin-mediated passive cuta neous anaphylaxis (PCA) in rats", Yakugaku Zasshi, Vol.96, No.2, (1976) p165-169	1-4, 7, 12, 13 5, 6, 8-11, 14
X Y	WO 01/10865 A1 (武田薬品株式会社) 2001.02.15, 特に参考例化合 物23-345 & EP 1205478 A1	1-4, 10-14 5-9
X Y	WO 99/24404 A1 (AMGEN INC.) 1999.05.20 & JP 2001-522834 A	1-4, 10, 12-14 5-9, 11
X Y	ROBERT-PIESSARD, S. et al., "Synthesis and anti-inflammator y activity of N-(4,6-dimethylpyridin-2-yl) $\beta$ -ketoamides and derivatives", Pharmaceutical Sciences, Vol.3, No.5/6, 1997, p295-299	1-4, 6, 10, 12-14 4 5, 7-9
X Y	DAIDONE, G. et al., "Synthesis and evaluation of the analge sic and antiinflammatory activities of N-substituted salicyl amides", Farmaco, Vol.44, No.5, 1989, p465-73	1-3, 10, 12-14 4-9, 11
X Y	EP 317991 A2 (HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 1989.05.31, Example1, 2, 4 & JP 2-138260 A, 特に実施例1, 2, 4	1-3, 10, 12, 13 4-9, 11, 14
X Y	EP 198456 A2 (SS PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1986.10.22, comp ound 31 & JP 62-30780 A 特に化合物31	1-3, 10, 12, 13 4-9, 11, 14

## 第I欄の2. について

請求の範囲1-14の発明の医薬組成物の有効成分は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第5条の意味において明細書に開示されているものは、請求の範囲1-14の発明の医薬組成物の有効成分の中のごく僅かな部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲1-14及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、請求の範囲1-14の発明については、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行った。



特許協力条約

発信人 日本国特許庁 (国際予備審査機関)

出願人代理人  特許業務法人特許事務所サイクス  あて名  〒 104-0031  東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階	股
---	---

PCT見解書

(法第13条)  
[PCT規則66]

発送日  
(日.月.年)

19.08.03

出願人又は代理人 の書類記号  A31322M	応答期間  上記発送日から 2 月以内
国際出願番号 PCT/JPO3/07119	国際出願日 (日.月.年) 05.06.03
優先日 (日.月.年) 10.06.02	
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. A61K31/167, 31/18, 31/275, 31/381, 31/40, 31/404, 31/4164, 31/421, 31/422, 31/426, 31/433, 31/437, 31/4402, 31/445, 31/451, 31/455, 31/47, 31/498, 31/505, 31/5375, 31/5377, A61P29/00, 29/00 101, 37/06, 43/00, 43/00 111, A61K31/222	
出願人 (氏名又は名称) 株式会社医薬分子設計研究所	

1. これは、この国際予備審査機関が作成した 1 回目の見解書である。
2. この見解書は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 見解の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> 法第13条 (PCT規則66.2(a)(ii)) に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input checked="" type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見
3. 出願人は、この見解書に応答することが求められる。 いつ? 上記応答期間を参照すること。この応答期間に間に合わないときは、出願人は、法第13条 (PCT規則66.2(d)) に規定するとおり、その期間の経過前に国際予備審査機関に期間延長を請求することができる。ただし、期間延長が認められるのは合理的な理由があり、かつスケジュールに余裕がある場合に限られることに注意されたい。 どのように? 法第13条 (PCT規則66.3) の規定に従い、答弁書及び必要な場合には、補正書を提出する。補正書の様式及び言語については、法施行規則第62条 (PCT規則66.8及び66.9) を参照すること。 なお 補正書を提出する追加の機会については、法施行規則第61条の2 (PCT規則66.4) を参照すること。補正書及び/又は答弁書の審査官による考慮については、PCT規則66.4の2を参照すること。審査官との非公式の連絡については、PCT規則66.6を参照すること。 応答がないときは、国際予備審査報告は、この見解書に基づき作成される。
4. 国際予備審査報告作成の最終期限は、PCT規則69.2の規定により 10.10.04 である。

名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 安藤 倫世	4P 3230
電話番号 03-3581-1101 内線 3451		

## I. 見解の基礎

1. この見解書は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に回答するために提出された差替え用紙は、この見解書において「出願時」とする。)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき見解書を作成した。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この見解書は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

1. 次に關して、当該請求の範圍に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

- ☐ 國際出願全体

☒ 請求の範囲 1-14の一部

☐ この国際出願又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、国際予備審査をすることを要しない  
次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

☒ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 1-14 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

請求の範囲 1-14 の発明の医薬組成物の有効成分は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第 5 条の意味において明細書に開示されているものは、請求の範囲 1-14 の発明の医薬組成物の有効成分の中のごく僅かな部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲 1-14 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、先の国際調査報告では、請求の範囲 1-14 の発明については、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行ったので、この調査の範囲で、国際予備審査を行うこととする。

☒ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 1-14 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 1-14の一部 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、見解書を作成することができない。

- ☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

- ☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第13条（PCT規則66.2(a)(ii)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲

有

請求の範囲 1-14

無

進歩性 (IS)

請求の範囲

有

請求の範囲 1-14

無

産業上の利用可能性 (IA)

請求の範囲

有

請求の範囲 1-14

無

2. 文献及び説明

- 文献1) WO 01/12588 A1 (メルシャン株式会社) 2001.02.22,  
 文献2) JP 4-217916 A (日本たばこ産業株式会社) 1992.08.07  
 文献3) WO 02/28819 A1 (THE RESEARCH FOUNDATION OF STATE UNIVERSITY OF NEW YORK) 2002.04.11  
 文献4) Yakugaku Zasshi, Vol.96, No.2, (1976) p165-169  
 文献5) Yakugaku Zasshi Vol.95, No.12, (1975), p1477-1482  
 文献6) WO 01/10865 A1 (武田薬品工業株式会社) 2001.02.15  
 文献7) JP 2001-522834 A (アムジェン・インコーポレーテッド) 2001.11.20  
 文献8) Pharmaceutical Sciences, Vol.3, No.5/6, 1997, p295-299  
 文献9) Farmaco, Vol.44, No.5, 1989, p465-73  
 文献10) JP 2-138260 A (ヘクストールセル・ファーマシューティカルズ・インコーポレーテッド) 1990.05.28  
 文献11) JP 62-30780 A (エスエス製薬株式会社) 1987.02.09

請求の範囲1-4, 7, 8, 12-14に係る発明は、文献1により新規性及び進歩性を有さない。文献1には、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する化合物として、式(2)で示されるサルチル酸アミド誘導体が記載されている。してみると、請求の範囲1-4, 7, 8, 12-14に係る発明は、文献1記載のものと同一である。

請求の範囲1-4, 7, 8, 12, 13に係る発明は、文献2により新規性及び進歩性を有さない。文献2には、抗炎症剤として有効な化合物として、被験化合物105で示される、N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2, 4, 6, -トリヒドロキシ-3-ニトロベンズアミドが記載されている。

請求の範囲1-5, 7-9, 12, 13に係る発明は、文献3により新規性及び進歩性を有さない。文献3には、抗炎症作用を有する化合物としてサルチル酸誘導体が記載されている。

(以下、第V欄の続きに続く。)

## VI. ある種の引用文献

## 1. ある種の公表された文書(PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
WO 02/49632 A1 「EX」	27.06.02	18.12.01	18.12.00
WO 02/076918 A1 「EX」	03.10.02	27.03.02	27.03.01

## 2. 書面による開示以外の開示(PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付(日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	---------------------------------------

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き

## (第 V 欄の続き)

請求の範囲 1-4, 7, 12, 13に係る発明は、文献 4、5により新規性及び進歩性を有さない。文献 4には、抗炎症作用を有する化合物として、AB-19, AB-22, AB-23 で示される化合物が記載されている。また、文献 5には、抗炎症作用を有する化合物として、AB-19, AB-23, AB-24, AB-50, AB-43で示される化合物が記載されている。

請求の範囲 1-4, 10-14に係る発明は、文献 6により新規性及び進歩性を有さない。文献 6には、リウマチや炎症等に有用な化合物として、参考実施例 23-345で示される化合物が記載されている。

請求の範囲 1-4, 10, 12-14に係る発明は、文献 7により新規性及び進歩性を有さない。文献 7には、リウマチや炎症等に有用な化合物として、置換基にピリジン環を有するアセチル酸誘導体が記載されている。

請求の範囲 1-4, 6, 10, 12-14に係る発明は、文献 8により新規性及び進歩性を有さない。文献 8には、抗炎症剤として有用なナフタレンカルボキシアミド化合物が記載されている。

請求の範囲 1-3, 10, 12-14に係る発明は、文献 9により新規性及び進歩性を有さない。文献 9には、炎症等に有用な化合物として、サルチル酸アミド化合物が記載されている。

請求の範囲 1-3, 10, 12, 13に係る発明は、文献 10、あるいは文献 11により新規性及び進歩性を有さない。文献 10には、炎症等に有用な化合物として、実施例 1, 2, 4で示される化合物が記載されている。また、文献 11には、炎症等に有用な化合物として、化合物 31で示される化合物が記載されている。

上記文献 2-11には、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用に関する記載はないが、本願発明医薬は、実際に医薬として使用する際には、リウマチや炎症等の疾患に適用されるものと認められるから、その医薬用途は、文献 2-11記載のものと区別することはできない。してみると、請求の範囲 1-14に係る発明は、文献 2-11記載のものと同一である。

文献 1-11に記載の化合物は、抗炎症作用を有し、本願の一般式(I)に相当するサルチル酸アミドを基本骨格とする点で共通である。

そして、文献 1-11の記載から、当該サルチル酸アミド誘導体における環 Z はベンゼンであってもナフタレンであっても、また、種々置換基を有していても、抗炎症作用を有するものと認められるし、環 E についても、2, 5-又は 3, 5-置換ベンゼンであっても、チアゾールであっても抗炎症作用を有するものと認められる。そうしてみると、文献 1-11に記載された環構造、置換基を、それぞれ置換してみると、当業者が容易になし得ることである。

また、当該化合物について、文献 6-9に記載された抗リウマチ活性を想到することも当業者にとって容易である。

## 特 許 協 力 条 約

## P C T

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)

〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 A31322M	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO3/07119	国際出願日 (日.月.年) 05.06.03	優先日 (日.月.年) 10.06.02
国際特許分類 (IPC) Int.Cl <sup>1</sup> A61K31/167, 31/18, 31/275, 31/381, 31/40, 31/404, 31/4154, 31/421, 31/422, 31/426, 31/433, 31/437, 31/4402, 31/445, 31/451, 31/455, 31/47, 31/498, 31/505, 31/5375, 31/5377, A61P29/00, 29/00 101, 37/06, 43/00, 43/00 111, A61K31/222		
出願人 (氏名又は名称) 株式会社医薬分子設計研究所		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。	
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>6</u> ページからなる。  <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で <u>        </u> ページである。	
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。	
I	<input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎
II	<input type="checkbox"/> 優先権
III	<input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
IV	<input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如
V	<input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
VI	<input checked="" type="checkbox"/> ある種の引用文献
VII	<input type="checkbox"/> 国際出願の不備
VIII	<input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 05.06.03	国際予備審査報告を作成した日 06.11.03	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 安藤 倫世 電話番号 03-3581-1101 内線 3451	4P 3230

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)



1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

- ☒ 請求の範囲 1-14 の一部

☐ この国際出願又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、国際予備審査をすることを要しない  
次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

- ☒ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 1-14 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

請求の範囲 1-14 の発明の医薬組成物の有効成分は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第 5 条の意味において明細書に開示されているものは、請求の範囲 1-14 の発明の医薬組成物の有効成分の中のごく僅かな部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲1-14及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、先の国際調査報告では、請求の範囲1-14の発明については、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行ったので、この調査の範囲で、国際予備審査を行うこととする。

- X 全部の請求の範囲又は請求の範囲 1-14 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 1-14の一部 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

- ☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

- ☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

## 新規性(N)

請求の範囲

有

請求の範囲

1-14

無

## 進歩性(IS)

請求の範囲

有

請求の範囲

1-14

無

## 産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲

有

請求の範囲

1-14

無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

- 文献1) WO 01/12588 A1 (メルシヤン株式会社) 2001.02.22,  
 文献2) JP 4-217916 A (日本たばこ産業株式会社) 1992.08.07  
 文献3) WO 02/28819 A1 (THE RESEARCH FOUNDATION OF STATE UNIVERSITY OF NEW YORK) 2002.04.11  
 文献4) Yakugaku Zasshi, Vol.96, No.2, (1976) p165-169  
 文献5) Yakugaku Zasshi Vol.95, No.12, (1975), p1477-1482  
 文献6) WO 01/10865 A1 (武田薬品工業株式会社) 2001.02.15  
 文献7) JP 2001-522834 A (7Mジェン・インコーポレイテッド) 2001.11.20  
 文献8) Pharmaceutical Sciences, Vol.3, No.5/6, 1997, p295-299  
 文献9) Farmaco, Vol.44, No.5, 1989, p465-73  
 文献10) JP 2-138260 A (ヘキストールセル・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド) 1990.05.28  
 文献11) JP 62-30780 A (エスエス製薬株式会社) 1987.02.09

請求の範囲1-4, 7, 8, 12-14に係る発明は、文献1により新規性及び進歩性を有さない。文献1には、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する化合物として、式(2)で示されるサルチル酸アミド誘導体が記載されている。してみると、請求の範囲1-4, 7, 8, 12-14に係る発明は、文献1記載のものと同一である。

請求の範囲1-4, 7, 8, 12, 13に係る発明は、文献2により新規性及び進歩性を有さない。文献2には、抗炎症剤として有効な化合物として、被験化合物105で示される、N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2, 4, 6-トリヒドロキシ-3-ニトロベンズアミドが記載されている。

請求の範囲1-5, 7-9, 12, 13に係る発明は、文献3により新規性及び進歩性を有さない。文献3には、抗炎症作用を有する化合物としてサルチル酸誘導体が記載されている。

(以下、第V欄の続きに続く。)

VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文芸 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
WO 02/49632 A1 「EX」	27.06.02	18.12.01	18.12.00
WO 02/076918 A1 「EX」	03.10.02	27.03.02	27.03.01

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き

## (第V欄の続き)

請求の範囲1-4, 7, 12, 13に係る発明は、文献4、5により新規性及び進歩性を有さない。文献4には、抗炎症作用を有する化合物として、AB-19, AB-22, AB-23で示される化合物が記載されている。また、文献5には、抗炎症作用を有する化合物として、AB-19, AB-23, AB-24, AB-50, AB-43で示される化合物が記載されている。

請求の範囲1-4, 10-14に係る発明は、文献6により新規性及び進歩性を有さない。文献6には、リウマチや炎症等に有用な化合物として、参考実施例23-345で示される化合物が記載されている。

請求の範囲1-4, 10, 12-14に係る発明は、文献7により新規性及び進歩性を有さない。文献7には、リウマチや炎症等に有用な化合物として、置換基にピリジン環を有するアセチル酸誘導体が記載されている。

請求の範囲1-4, 6, 10, 12-14に係る発明は、文献8により新規性及び進歩性を有さない。文献8には、抗炎症剤として有用なナフタレンカルボキシアミド化合物が記載されている。

請求の範囲1-3, 10, 12-14に係る発明は、文献9により新規性及び進歩性を有さない。文献9には、炎症等に有用な化合物として、サルチル酸アミド化合物が記載されている。

請求の範囲1-3, 10, 12, 13に係る発明は、文献10、あるいは文献11により新規性及び進歩性を有さない。文献10には、炎症等に有用な化合物として、実施例1, 2, 4で示される化合物が記載されている。また、文献11には、炎症等に有用な化合物として、化合物31で示される化合物が記載されている。

上記文献2-11には、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用についての記載はないが、本願発明医薬は、実際に医薬として使用する際には、リウマチや炎症等の疾患に適用されるものと認められるから、その医薬用途は、文献2-11記載のものと区別することはできない。してみると、請求の範囲1-14に係る発明は、文献2-11記載のものと同一である。

文献1-11に記載の化合物は、抗炎症作用を有し、本願の一般式(I)に相当するサルチル酸アミドを基本骨格とする点で共通である。

そして、文献1-11の記載から、当該サルチル酸アミド誘導体における環Zはベンゼンであってもナフタレンであっても、また、種々置換基を有していても、抗炎症作用を有するものと認められるし、環Eについても、2, 5-又は3, 5-置換ベンゼンであっても、チアゾールであっても抗炎症作用を有するものと認められる。そうしてみると、文献1-11に記載された環構造、置換基を、それぞれ置換してみると、当業者が容易になし得ることである。

また、当該化合物について、文献6-9に記載された抗リウマチ活性を想到することも当業者にとって容易である。

7. 2004

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT/JP2003/007119

From the INTERNATIONAL BUREAU

**PCT**NOTIFICATION OF TRANSMITTAL  
OF COPIES OF TRANSLATION  
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 72.2)

To:

SIKS & CO.  
8th Floor, Kyobashi-Nisshoku Bldg., 8-7, Kyobashi  
1-chome  
Chuo-ku, Tokyo 104-0031  
JAPON

Date of mailing (*day/month/year*)  
02 December 2004 (02.12.2004)

Applicant's or agent's file reference  
A31322M

**IMPORTANT NOTIFICATION**

International application No.  
PCT/JP2003/007119

International filing date (*day/month/year*)  
05 June 2003 (05.06.2003)

Applicant

INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC. et al

**1. Transmittal of the translation to the applicant.**

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

**2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.**

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

AZ, CA, CH, CN, CO, EP, GH, KG, KR, MK, MZ, RO, RU, TM

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

**3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).**

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Yoshiko Kuwahara

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 90 90

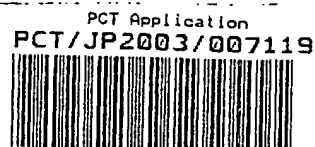
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)



Applicant's or agent's file reference A31322M	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP03/07119	International filing date (day/month/year) 05 June 2003 (05.06.03)	Priority date (day/month/year) 10 June 2002 (10.06.02)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/167, 31/18, 31/275, 31/381, 31/40, 31/404, 31/4164, 31/421, 31/422, 31/426, 31/433, 31/437, 31/4402, 31/445, 31/451, 31/455, 31/47, 31/498, 31/505, 31/5375, 31/5377, A61P 29/00, 29/00 101, 37/06, 43/00 111, A61K 31/222		
Applicant INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN. INC.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05 June 2003 (05.06.03)	Date of completion of this report 06 November 2003 (06.11.2003)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/07119

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/07119

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 1-a part of 14

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. \_\_\_\_\_  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1-14  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

The active ingredients of the medicinal compositions described in the inventions of claims 1-14 include an extremely wide and varied range of compounds, and it is impossible to conduct a complete search of them all. On the other hand, only a small portion of the active ingredients of the medicinal compositions described in the inventions of claims 1-14 are supported by the specification in the sense of PCT Article 6 and fully disclosed in the specification in the sense of PCT Article 5.

Therefore, the descriptions of the inventions of claims 1-14 and the specification do not satisfy the requirement for specificity such that a meaningful international search can be conducted.

As a result, in this international examination report a search of prior art was conducted for the inventions of claims 1-14 within a reasonable scope based on the compounds that are specifically disclosed in the specification, and this international preliminary examination will be conducted within the scope of that search.

☒ the claims, or said claims Nos. 1-14 are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1-a part of 14.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/07119

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1-14	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-14	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

- Document 1) WO, 01/12588, A1 (Mercian Corp.), 22 February, 2001  
Document 2) JP, 4-217916, A (Japan Tobacco Inc.), 07 August, 1992  
Document 3) WO, 02/28819, A1 (The Research Foundation of State University of New York), 11 April, 2002  
Document 4) Yakugaku Zasshi, Vol. 96, No. 2, (1976), pages 165-169  
Document 5) Yakugaku Zasshi, Vol. 95, No. 12 (1975), pages 1477-1482  
Document 6) WO, 01/10865, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 15 February, 2001  
Document 7) JP, 2001-522834, A (Amgen Inc.), 20 May, 1999  
Document 8) Pharmaceutical Sciences, Vol. 3, No. 5/6, 1997, pages 295-299  
Document 9) Farmaco, Vol. 44, No. 5, 1989, pages 465-73  
Document 10) JP, 2-138260, A (Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Inc.), 31 May, 1989  
Document 11) JP, 62-30780, A (SSP Co., Ltd.), February 9, 1987

The inventions relating to claims 1-4, 7, 8 and 12-14 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 1. Document 1 describes the salicylic acid amide derivative represented by Formula (2) as a compound that inhibits NF- $\kappa$ B activation. Thus, the inventions relating to claims 1-4, 7, 8 and 12-14 are one and the same as the invention described in document 1.

The inventions relating to claims 1-4, 7, 8, 12 and 13 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 2. Document 2 describes the N- (3,5- dichlorophenyl)-2,4,6-trihydroxy-3-nitrobenzamide indicated as trial compound 105 as a compound effective as anti-inflammatory agent.

The inventions relating to claims 1-5, 7-9, 12 and 13 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 3. Document 3 describes a salicylic acid derivative as a compound having anti-inflammatory action.

(Continued to Continuation of Box V)

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/07119

## VI. Certain documents cited

### 1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 02/49632 A1 [EX]	27.06.02	18.12.01	18.12.00
WO 02/076918 A1 [EX]	03.10.02	27.03.02	27.03.01

### 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)
--------------------------------	--	---

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/07119

## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

## Continuation of Box V:

## (Continuation of Box V)

The inventions relating to claims 1-4, 7, 12 and 13 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on documents 4 and 5. Document 4 describes the compounds indicated as AB-19, AB-22 and AB-23 as compounds having anti-inflammatory action. Moreover, document 5 describes the compounds indicated as AB-19, AB-23, AB-24, AB-50 and AB-43 as compounds having anti-inflammatory action.

The inventions relating to claims 1-4 and 10-14 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 6. Document 6 describes the compounds indicated as cited examples 23-345 as compounds that are efficacious for rheumatism and inflammation.

The inventions relating to claims 1-4, 10 and 12-14 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 7. Document 7 describes an acetyl acid derivative having a substituent containing a pyridine ring as a compound efficacious for rheumatism and inflammation, etc.

The inventions relating to claims 1-4, 6, 10 and 12-14 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 8. Document 8 describes a naphthalene carboxamide efficacious as an anti-inflammatory agent.

The inventions relating to claims 1-3, 10 and 12-14 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 9. Document 9 describes a salicylic acid amide as a compound effective for inflammation, etc.

The inventions relating to claims 1-3, 10, 12 and 13 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on document 10 or document 11. Document 10 describes the compounds indicated as examples 1, 2 and 4 as compounds that are efficacious for inflammation, etc. Moreover, document 11 describes the compound indicated as compound 31 as a compound that is efficacious for inflammation, etc.

Documents 2-11 do not describe an inhibitory activity against NF- $\kappa$ B activation. However, because this examination finds that the medicine of the inventions of this application is applicable for disorders such as rheumatism and inflammation when it is actually used as a medicine, its medical use cannot be distinguished from the ones described in documents 2-11. As a result, the inventions relating to claims 1-14 are identical to the ones described in documents 2-11.

The compounds described in documents 1-11 have anti-inflammatory action and they are common in the point about having the salicylic acid amide equivalent to the general formula (I) of this application as a base skeleton.

Furthermore, based on the descriptions of documents 1-11, this examination finds that the ring Z of said salicylic acid amide derivative has anti-inflammatory action whether it is benzene, naphthalene, or one having various substituents. This examination also finds that the ring Z has anti-inflammatory action whether it is 2,5- or 3,5- substituted benzene or thiazole. This being the case, substituting the ring structures and substituents described in documents 1-11 is something that a party skilled in the art can easily achieve.

Furthermore, it would be easy for a party skilled in the art to conceive of the anti-rheumatism activity in said compound.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**